Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
- Korbinian-Brodmann-Haus -
Direktor: Professor Dr. med. J. Peiffer

Zur Weiterentwicklung am 11. Embryonaltag röntgenbestrahlter Mäuse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Walter Pohle
aus Prag

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0008

Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
- Korbinian-Brodmann-Haus -
Direktor: Professor Dr. med. J. Peiffer

Zur Weiterentwicklung am 11. Embryonaltag röntgenbestrahlter Mäuse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Walter Pohle
aus Prag

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. B. Ostertag
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Feneis

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Für die Überlassung des Themas sowie für
die Hilfe und die Anregungen danke ich

Herrn Prof. Dr. B. Ostertag

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung 1

2. Methodik 2

3. Untersuchung der einzelnen Tiere 4

a. Allgemeine strahlenbiologische Vorbemerkungen 4
b. Definition der Mißbildung 5
I. Entwicklungsreihen 5
aa. Die normale Entwicklung 5
bb. Abweichungen von der normalen Entwicklung 7
nach Behandlung mit 178 R 7
II. Totgeburten 16
III. Lebend geborene Tiere 28
aa. Befunde an postnatal gestorbenen Tieren 28
bb. Befunde an nach 6 - 8 Wochen getöteten Tieren 39

4. Diskussion 50

5. Zusammenfassung 58

6. Literaturverzeichnis 60

1. EINLEITUNG

Die Arbeit behandelt ein Thema im Rahmen der von OSTERTAG 1964 wieder aufgenommenen Untersuchungen der Röntgenmodifikationen.

Die nach 1936 in Deutschland herrschende Auffassung, daß Mißbildungen fast ausschließlich erbbedingt seien, wurde durch die Arbeit von A. KAVEN und B. OSTERTAG in den Jahren von 1936 bis 1939 in Frage gestellt. Sie erzeugten bei Mäuseembryonen exogene Mißbildungen, indem sie die gravide Maus vom 6. bis 8. Tag der embryonalen Entwicklung mit 178 R bestrahlten und ähnliche Mißbildungen am Gehirn und Achsenskelett erzielten, wie sie u.a. BONNEVIE in ihren Erbversuchen beschrieben hat. 1938 mußten diese Versuche eingestellt werden und konnten erst 1964 von OSTERTAG wieder aufgenommen werden.

Inzwischen haben besonders die Amerikaner, u.a. WILSON 1951, RUGH 1951, RUSSEL 1950 und vor allem HICKS 1954 die Methode der exogenen Erzeugung von Mißbildungen durch Strahlen wieder aufgegriffen und trugen, durch den technischen Fortschritt unterstützt, zur Klärung ontologischer, histologischer und pathologischer Probleme im Rahmen der Strahlenbiologie wesentlich bei.

Um einwandfreies Vergleichsmaterial zwischen geschädigten und ungeschädigten Tieren zu gewinnen, entwickelten B. OSTERTAG und Mitarbeiter die Methode der exakten, stressfreien halbseitigen Bestrahlung der trächtigen Maus und erhielten so bestrahlte und unbestrahlte Wurfgeschwister.

Die vorliegende Arbeit ist ein Teil der neueren Untersuchungen, bei denen besonders die Architektonik der Gehirnmißbildungen, das Ausreifen dieser Veränderungen bei Überlebenden, sowie die Zellveränderungen berücksichtigt werden. Sie beschränkt sich ausschließlich auf Veränderungen nach Bestrahlung am 11. Embryonaltag.

2. METHODIK

Wir nahmen unsere Untersuchungen an Albinomäusen des NMRI[1] Stammes vor, der bisher weder hier noch in den uns bekannten Instituten Spontanmißbildungen gezeigt hat. Die graviden Mäuse wurden mit 178 R (Stabilipan SRW-Röntgengerät, Erlangen) in der Medizinischen Strahlenklinik Tübingen, Prof. Dr. BAUER bestrahlt. Die Muttertiere waren ca. 9 Wochen alte, 25 - 30 g schwere Primaparae. Bei der Bestrahlung benutzten wir eine Bestrahlungskammer aus Plexiglas[2], die nur eine Hälfte des Uterus bicornis den Strahlen aussetzte.

Die Strahlendosis von 178 R erzeugte das Siemensröntgengerät bei 200 KV, 16 mA, einem Filter von 0,5 mm Cu und einem Focusabstand von 50 cm in 3 Min. 15 Sek. bei einer Dosisleistung von 55,4 R/Min., was mit dem Duplex Dosimeter (Normalkammer Ø 7 mm) unter Vorschalten von Plexiglas zur Korrektur der Absorption im Gewebe der Maus bestimmt wurde[3].

Zur Überprüfung der Strahlendosis am Ort wurden außerdem bei 4 Mäusen jeweils zwei Lithiumfluorid-Dosimeter in die Hörner des Uterus eingelegt. Damit war es möglich, einmal die Strahlendosis am Ort und zum anderen die Größe der Streustrahlung zu bestimmen. Um bei der Auswertung den Ungenauigkeitsfaktor des Dosimeters zu berücksichtigen, wurden ebenfalls die gleichen Dosimeter unter Vorschalten des Plexiglases, das beim Duplex Dosimeter verwandt wurde, 3 Min. 15 Sek. bestrahlt.

Für die bestrahlte Seite wurden Werte zwischen 168 R - 176 R gemessen, was unter Berücksichtigung der mittleren Abweichung gegenüber dem Duplex Dosimeter von 6 R eine mittlere Strahlendosis von 178 R am Ort ergibt.

Die Streustrahlung betrug unmittelbar paramedian auf der abgedeckten Seite 30 - 40 R. Sie ist damit von einer Größenordnung, die wir vernachlässigen

---

1 Naval Medical Research Institute. Der Stamm wurde 1957 in Philadelphia, USA, angelegt und u.a. im Virusforschungsinstitut Tübingen weitergezüchtet.

2 Beschreibung und Anwendung s. Strahlentherapie 1966, Band 129, Heft 2.

3 Für die Überprüfung danken wir Prof. G. BREITLING, Strahleninstitut Tübingen.

können, da sie unter der Dosis liegt, die zum Zeitpunkt des 11. Embryonaltages Veränderungen bei der Maus hervorruft (KAVEN, HICKS).

Die Konzeptionsbedingungen entsprechen den von SCHAU beschriebenen. Wie bei OSTERTAG und KAVEN wurde der auf den Konzeptionstag folgende Tag als der 1. Embryonaltag festgelegt.

Bei der Geburt wurde darauf geachtet, daß das Muttertier nicht die geschädigten Foeten auffraß; notfalls zog eine Amme die von der Mutter verstoßenen Tiere auf.

Diese Tiere wurden zu verschiedenen Zeitpunkten getötet, und, wie auch die Totgeburten und die gestorbenen Tiere, nach Einbettung in Paraplast in Serien geschnitten. Sie wurden mit

1. Hämatoxylin-Eosin
2. Kresylviolett
3. Mallory (mod. n. OSTERTAG)
4. Gallocyanin
5. PAS
6. Klüver-Barrera
7. Sudan B

gefärbt. Vor der Einbettung in Paraplast untersuchten wir die Mäuse mit der Lupe und photographierten sie. Zum Vergleich dienten unbestrahlte Wurfgeschwister, die wir zu den entsprechenden Zeitpunkten töteten. Die Überlebenden wurden 6 - 10 Wochen aufgezogen, zwischenzeitlich photographiert sowie gefilmt und dann mit Chloroform getötet.

Das Gehirn sowie ein Teil des Rückenmarks und die inneren Organe wurden herauspräpariert eingebettet, in Serien geschnitten und gefärbt. Bei stärkeren Knochendefor mationen fertigten wir Röntgenbilder an.

3. UNTERSUCHUNG DER EINZELNEN TIERE

a. ALLGEMEINE STRAHLENBIOLOGISCHE VORBEMERKUNGEN

Die ionisierenden Strahlen (Röntgenstrahlen, Alpha-, Beta-, Gamma-Strahlen, die Neutronen- sowie die Protonenstrahlung) haben auf das Gewebe, abgesehen von der verschiedenen Eindringtiefe, eine grundsätzlich gleichartige Wirkung (HAMPERL). Wir arbeiteten bei unserem Versuch mit Röntgenstrahlen, und zwar mit einer Strahlung, die einer Anodenspannung von 200 kV entspricht. Der Filter aus 0,5 mm Cu wurde vorgesetzt, um ein möglichst homogenes Strahlenbündel zu bekommen. Der Focusabstand von 50 cm bewirkt eine Reduzierung der Streuung, die sich aber nie ganz verhindern läßt (s. S. 2).

Im Gewebe tritt sowohl eine Absorption als auch eine Streuung der Strahlen auf. Die langwelligere Strahlung wird hauptsächlich absorbiert. Sie führt dort, wo sie ein Atom in einer Zelle trifft, zur Ionisation, d.h. zur Abgabe von Photoelektronen. Die Energie, die am Ort der Einwirkung frei wird, bewirkt eine Schädigung der Zelle. Die Streuung der Röntgenstrahlen an den Atomen kann in der gleichen Weise wie beim Licht erfolgen, d.h. ohne Änderung ihrer Wellenlänge. Beim kurzwelligeren Strahlenanteil aber spielt der Compton-Effekt eine große Rolle. Hierbei gibt die Primärstrahlung einen Teil ihrer Energie an Elektronen der durchstrahlten Materie ab und beschleunigt sie (Compton elektronen). Daraus resultiert eine langwelligere Sekundärstrahlung.

Die schädigende Wirkung der Strahlen auf den Zellkern erkennt man unter anderem an den zum Zeitpunkt der Bestrahlung in Gang befindlichen Zellteilungen: Die Teilung wird nicht normal zu Ende geführt, die Chromosomen verklumpen.

Bei der teratogenen Wirkung der einmaligen Röntgenbestrahlung ist eine Fruchtschädigung von der Größe der applizierten Strahlendosis abhängig, doch die Art der hervorgerufenen Terata hängt von dem zur Zeit der Bestrahlung vorliegenden jeweiligen individuellen Alter der Tiere und damit von den sensiblen Phasen der einzelnen Gewebe ab.

Aufgrund dieser Erkenntnis postulierten 1935 JOB und Mitarbeiter die strahlensensiblen Perioden bei der Säugetierentwicklung.

Sie unterschieden zwischen der Vorimplantationsperiode (Blastogenese), der Hauptorganbildungsperiode (Embryogenese) und der Fetalperiode (pränatale Wachstumsphase).

b. DEFINITION DER MISSBILDUNG

SCHOB hat die Mißbildung wie folgt definiert:
"Mißbildungen sind Abweichungen von der normalen Morphologie eines oder mehrerer Organe, die auf einer Änderung der bis zur Reife sich abspielenden normalen Wachstumsvorgänge zurückzuführen sind."

Die Entwicklung eines Organteiles des Nervensystems ist aber stets abhängig von der normalen zeitlichen und morphologischen Entwicklung anderer Teile. Dies gilt besonders für die Abhängigkeit phylogenetisch jüngerer Abschnitte von älteren. Es entstehen so Wachstumsstörungen anderer Regionen, ohne daß diese direkt geschädigt wurden. Für die endgültige Form ist deshalb das Selbstdifferenzierungsvermögen ebenso wie die Hemmung des Wachstums durch benachbarte Zellkomplexe von großer Bedeutung. OSTERTAG definiert die Mißbildung deshalb wie folgt:
"Unter Mißbildungen versteht man nur die morphologische Verbildung einzelner Organe, Körperabschnitte oder der ganzen äußeren Form, die während der frühembryonalen Entwicklung entstanden oder eingeleitet worden ist."

I. Entwicklungsreihe

aa. Die normale Entwicklung

Bei den Säugetieren läuft die Entwicklung nach einem nahezu identischen Prinzip ab, wenn auch gegen Ende der Primitivorganausbildung die artspezifischen Besonderheiten mit zunehmender Deutlichkeit ausgeprägt werden und in dem zeitlichen Verlauf der Entwicklung erhebliche Unterschiede auftreten.

Für das teratologische Experiment erscheint es günstig, die Embryonalentwicklung in gewisse Stadien zu unterteilen, die zwar bei den einzelnen Spezies verschieden lang dauern und einzelne Besonderheiten zeigen, aber dennoch vergleichbar sind. Darum kommt den teratologischen Veränderungen dieser Stadien eine gewisse Allgemeingültigkeit zu.

JOB und Mitarbeiter teilten die Embryonalentwicklung in Blastogenese, Embryogenese und Fetalperiode ein. OSTERTAG unterscheidet eine Frühentwicklung (Anlage der Primitivorgane), die bei der Maus bis zum 7. - 8. Tag p.c. andauert, von der folgenden Morphogenese, welche sich vom Migrationsbeginn bis zum Migrationsende erstreckt (bei der Maus ungefähr vom 8. - 12. Tag). In der histogenetischen Entwicklungsphase, die sich teilweise mit der Morphogenese überschneidet und bei der Maus um den 11. Tag beginnt, setzt die Differenzierung der Organe und die der Rindenarchitektonik ein. Der Rumpf des gekrümmten Embryos streckt sich, und das Knorpelskelett wird angelegt. Die spät-fetale Ausreifungsphase ist gekennzeichnet durch Ossifikationsvorgänge, Organ- und Skelettreifung. Sie ist mit der Geburt noch nicht abgeschlossen und geht in die Jungtierentwicklung über.

Die ersten 14 - 16 Lebenstage werden bei der Maus als Nestzeit bezeichnet. Im Alter von 2 - 3 Tagen brechen die Haare durch, mit drei Tagen öffnen sich die Ohren, die sich mit fünf Tagen bereits abheben. Am 8. - 9. Tag verlassen die Mäuse das Nest und fangen an herumzukriechen. Die Zitzen der Weibchen werden sichtbar. Um den 11. - 13. Tag brechen die Nagezähne durch, zur gleichen Zeit öffnen sich die Augen.[1]

Die folgende präpubertäre Zeit wird durch den Beginn des Oestruszyklus (40 - 45 d) abgeschlossen. Mit etwa 55 Tagen sind die Tiere voll entwickelt und mit 150 Tagen ausgewachsen.

An dem für das Folgende wichtigen Bestrahlungstag (11 d p.c.) befindet sich die Frucht in der Entwicklungsphase, in der sich Morphogenese und Histogenese "überschneiden". Die Primitivorgane sind fast völlig ausgebildet und die fetalen Strukturen determiniert. Das Telencephalonbläschen hat eine 6 - 12 reihige Epithelwand, die Matrix weist rege Mitosetätigkeit auf. Das Diencephalon, Mes- und Rhombencephalon sowie die Medulla sind in den Grundzügen ausgebildet. Das Kopfmesenchym ist locker und gefäßreich. Die Linsenentwicklung hat begonnen. Die Gesichtsregion wird durch die mesenchymalen Furchen und Wülste modelliert und die Hochstettersche Epithelmauer bildet sich aus. Die Extremitätenanlage zeigt mehr oder weniger differenzierte Knospen.

---

1 Diese Reifezeichen und -zeiten wurden durch Vorversuche an 62 Tieren für unseren Stamm überprüft.

bb. Die Abweichung der Entwicklung nach Bestrahlung mit 178 R

Die am 12. Tag, d.h. 24 Stunden nach der Bestrahlung herauspräparierten Embryonen zeigen makroskopisch keine Abweichungen. Histologisch sind bereits Veränderungen der Primitivorgane und des Gewebes einzelner Blasteme zu erkennen. Teilweise ist das Gewebe stark aufgelockert und Zellen sind zugrunde gegangen; daraus resultieren Gewebsanteile mit unterschiedlicher Zelldichte. Die geschädigten Zellen sind in verschiedenen nekrobiotischen Stadien.

Abb. 1 Neocortex 24 h nach der Bestrahlung (Mi Be 132 XI/12 Nr. 218 f/15, Kresyl, 256 x vergr.)

a. Leptomeninxanlage
b. Neocortex
c. Ventrikellumen
b. "Rosetten" mit anaplastischen Zellen
e. Erythroblasten

Diese Veränderungen sind am stärksten in den Telencephalonbläschen ausgeprägt. Die ventrikuläre Matrix ist aufgelockert und neben Zellresten, blasig aufgequollenen Zellen und verklumpten Mitosen sieht man Zellen mit stark mitotischer Tätigkeit. Die Ventrikelbegrenzung ist lückenhaft, und die Matrix ist ausgebuchtet.

Die folgenden 6 - 10 Schichten des Hirnmantels haben nicht, wie beim unbestrahlten Tier, säulenartigen Aufbau, sondern sie sind ungeordnet. Infolge fortschreitender Pyknose, Karyorhexis und Colliquationsnekrose läßt das Gallocyaninpräparat Kernfragmente, intra- und extrazellulär verstreut, erkennen. Schon beim Normaltier wurden im frontalen und rostralen Bereich der Lamina terminalis große Zellen mit eosinophilem Plasma und ein bis zwei Kernen beschrieben. Diese sog. embryonalen Abräumzellen sollen mit für den Umbau des embryonalen Gehirns verantwortlich sein (M. ERNST). Bei den mit toxischen Stoffen behandelten Tieren sind nach v. KREYBIG und W. SCHMIDT diese Zellen vermehrt, ebenso sollen eosinophile Zellen ohne granuläre Einschlüsse auftreten, die als Vorstufe der "embryonalen Abräumzellen" angesehen werden.

Von der Leptomeninxanlage, die auch abwegige, meist regressive Zellveränderungen zeigt, sprießen verstärkt Kapillarendothelien in das Telencephalon ein.

Neben deutlichen Spongio- und Neuroblasten finden sich im Neocortex entdifferenzierte Bildungszellen (cytoplasmareiche Zellen mit chromatinreichem, azentrischem Kern). Von diesen anaplastischen Zellen geht eine starke Zellneubildung mit radiärer Zellausbreitung aus, wobei die Zellen in 3 - 4 Schichten säulenartig angeordnet sind. Diese Zellkugeln sind im histologischen Schnitt rosettenähnlich und werden deshalb von HICKS Rosetten genannt.

Im Diencephalon liegen besonders viele Kernfragmente, im aufgelockerten Mesencephalon und Rhombencephalon dagegen wenige. Die Gefäße sind erweitert und stark gefüllt, disseminiert liegen Gefäßdefekte (Einrisse, Wandnekrosen) und damit verbundene Blutungen vor, so daß das Gewebe in diesem Bereich von Blutzellen und deren Zerfallprodukten durchsetzt ist.

In der Kleinhirnplatte sind nur wenige Zellen zugrundegegangen, die Entwicklung entspricht der des Vortages.

In den Anlagen des Gesichtes sowie im Mesenchym der Extremitätenknospen finden sich ebenfalls Zellnekrosen, und auch in dem teilweise knorpelig angelegten Skelett lassen sich Veränderungen beobachten.

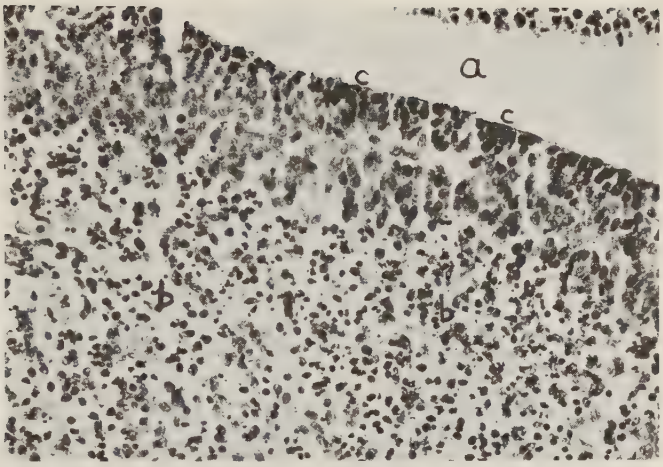

Abb. 2 "Granula" im Diencephalon (Mi Be 135 XI/12 Nr. 218 f/15, Kresyl, 400 x vergr.)
a. Seitenventrikel
b. Kernfragmente
c. verklumpte Mitosen

Die meisten Foeten, die am 13. Tag, 48 h nach der Bestrahlung, entnommen wurden, zeigen schon makroskopisch Verbildungen und eindeutige Retardierung. Bei fast allen bestrahlten Tieren finden sich verschieden große Nackenblasen und Schädeldeformationen.

Die Augenanlagen lassen histologisch eine Vergrößerung der Linse mit starker Auflockerung der Fasern, die sich teilweise schon gebildet haben, erkennen. Der dorsale Teil der Hochstetterschen Epithelmauer, die die Gaumenanlagen in der Mitte verbindet, ist nekrotisch. Die Ohranlage ist bis auf das Innenohr, wo sich regressive Zellveränderungen finden, unverändert. Das Knorpelskelett ist zwar orthologisch angelegt, aber mit mehr oder weniger großen nekrotischen Herden durchsetzt.

In den dorsooccipitalen und lateralen Bereichen der Hemisphärenblasen ist das Keimmaterial mehrfach rosettenähnlich angeordnet. Von dem Zellkranz, der einen Hohlraum oder nekrotisches Gewebe umschließt, geht eine starke Migration nach allen Richtungen aus. Die Zellen dieser 7 - 9schichtigen Proliferationszonen, die sich nicht weiter differenziert haben, sind teilweise ebenfalls nekrotisch oder nekrobiotisch.

Abb. 3 Rosetten im Telencephalon (Mi Be 132, XI/13, Nr. 219 m/10, Kresyl, 40 x vergr.)

a. Telencephalon
b. Diencephalon
c. Ventrikelsystem
d. Pl. chorioideus
e. "Rosetten"
f. Matrix
g. Ependym
h. aufgelockertes nekrotisches Gewebe

Zwischen den einzelnen kugeligen Zellhaufen liegen stark aufgelockerte Zonen mit gliösen Gewebselementen und eingewuchertem Mesenchym. Die ventrikuläre Matrix fehlt in diesen Bereichen fast völlig. Sie ist an einigen Stellen, besonders an der dorsolateralen Ventrikelumschlagsregion, sowohl in das Ventrikellumen als auch in die darüberliegenden Schichten des Neocortex eingebrochen.

Im frontolateralen Teil befinden sich zu dieser Bestrahlungszeit keine Keimmatrialkugeln. Die Matrixzellschicht ist nicht geordnet, sondern die Zellen sind diffus verteilt. In den darauffolgenden Schichten sind die Zellen ebenfalls ungeordnet. Es schließt sich eine stark netzartig aufgelockerte Zone mit den obigen Zellveränderungen an. Neben den "Rosetten" haben sich auch sog. Pseudorosetten gebildet. Diese bestehen aus großen cytoplasmareichen Zellen,

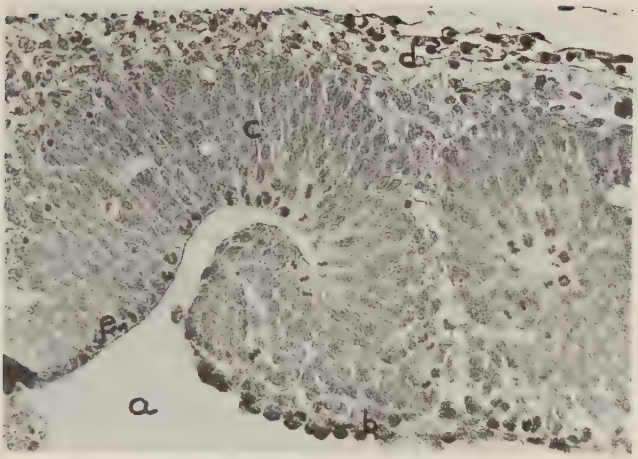

Abb. 4 "Rosetten"-entstehung durch Gewebseinbrüche am Ventrikel (Mi Be 138, XI/13, Nr. 219 k/15, Kresyl, 400 x vergr.)

a. Ventrikellumen
b. Ependym
c. abwandernde Keimzellen
d. Leptomeninxanlage
e. mitotisch aktive Zellen

die sich rosettenartig formieren und einen kleinen, randständigen, chromatinreichen Kern haben.

Das Kopfmesenchym ist stark gefaltet und ohne scharfe Abgrenzung gegenüber dem Nervengewebe.

Im Diencephalon sind noch vereinzelt Kernfragmente. Das Mesencephalon ist, ebenso wie das Rhombencephalon, kleiner als es der Norm entspricht und ödematös aufgelockert.

Abb. 5 "Rosetten" am dorso-occipitalen Ventrikelwinkel
(Mi Be 231 XI/13, Nr. 219 k/11, Kresyl, 40 x vergr.)

a. Archicortex
b. Neocortex
c. Seitenventrikel
d. "Rosetten"
e. normal geschichtetes Nervengewebe
f. Ependymverlust

Am 14. Foetaltag, 72 h nach der Bestrahlung, sind die Veränderungen deutlicher als am Vortag ausgeprägt. Im Bereich der Nackenbeuge findet sich oft eine starke ödematöse Schwellung, das Viscerocranium ist zu klein, das Neurocranium gegenüber dem Normaltier zu groß. An den sich differenzierenden Fuß- und Handplatten sind die Zehenanlagen teilweise vermindert (4) oder vermehrt (6).

Der weitere histologische Befund ist bestimmt

a. durch die allgemeine Weiterentwicklung des Foeten,
b. durch Abbau und Beseitigung geschädigter Zellen, und
c. durch atypische Regenerationstendenzen der betroffenen Organe.

Am Telencephalon ist die ventrikuläre, stark aufgelockerte Matrix vielfach in den Ventrikel vorgebuchtet. Von den "Rosetten" geht eine starke Zellvermehrung aus. Die ehemaligen Rosettenzwischenräume sind schon von abwandernden Zellen besiedelt, die in die benachbarten "Rosetten" einwandern oder

sich diffus in die Zwischenräume verteilen.

Im Ventrikel liegen Zelldetritus und Blutzellen, die von Gefäßdefekten herstammen.

Das Großhirn hat sich nicht einheitlich entwickelt. Riechhirn und Ammonshorn als Althirn entsprechen der Norm, während die Entwicklung des Neocortex erheblich gestört ist. Aus atypischen Proliferationen und den gleichzeitigen regressiven Vorgängen ergibt sich eine ungleichmäßige Gestaltung einzelner Hirnteile (Hypo- bzw. Hyperplasie).

Augen, Ohren, Extremitäten und das Skelett lassen eine weitere Fehlentwicklung durch die beschriebenen Veränderungen erkennen. Die Hochstettersche Epithelmauer ist bei einigen Tieren völlig, bei anderen nur im dorsalen Abschnitt zerstört.

Am 15. Tag, d.h. 96 h nach der Bestrahlung, finden sich makroskopisch Proportionsverschiebungen des Schädels, ferner Nackenblasen, angedeutete Knickschwänze und Verbildungen der Extremitätenknospen. Im histologischen Bild erkennt man eine Störung der Gaumen- und Augenentwicklung (s.u.). Das Knorpelskelett beginnt zu verknöchern, doch findet man noch, besonders in der Wirbelsäule und in der Schädelbasis, nekrotische Herde. Die Zwischenwirbelscheiben fehlen oder sind nur halbseitig ausgebildet. Vereinzelt sind die Extremitätenknochen verbogen und verkürzt, teilweise haben sie nekrotische Zonen. Das Gehirn ist klein und weist Merkmale auf, die auf einen Hydroencephalus e vacuo internus bzw. externus hindeuten. Die erweiterten Ventrikel haben im Liquor nur noch wenig Zelldetritus und Blutzellen.

Der Subarachnoidalraum weist Cysten auf, und das atrophische Gehirn und Rückenmark ist von einem großen Liquorraum umgeben.

Am 16. Embryonaltag, 5 d nach der Bestrahlung, findet sich bei fast allen Tieren eine Nackenblase, die sich zum Teil vom Scheitel bis zum Schwanz ausdehnt (s. Abb. 6). Das Neurocranium ist oft turmschädelartig verbildet, wohingegen das Viscerocranium klein geblieben ist. Sonst finden sich nur die schon erwähnten Verbildungen wieder. Gegenüber den normalen Wurfgeschwistern sind die bestrahlten Tiere um 20 - 30% kleiner.

Die reduzierte Gesichtspartie zeigt Störungen der Augenentwicklung, und zwar Deformierung der Bulbi, Mikro- oder Makroophthalmie, Fältelung der Retina und fehlerhafte Faserbildung der Linsenanlage. Das äußere Ohr entspricht dem Entwicklungsalter, das Innenohr hat im Bereich der Schnecke einzelne Nekrosen, die einzelnen Membranen sind durch Cysten oder durch Verwachsungen verlagert.

Im Nasenrachenraum ist der hintere Abschnitt des Gaumens offen geblieben und die Conchen sind teilweise mangelhaft ausgebildet.

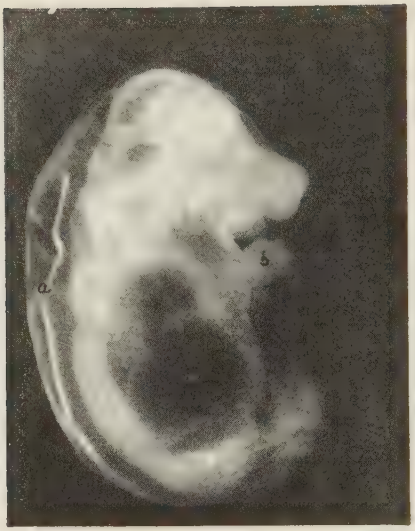

Abb. 6 16 Tage alter bestrahlter Foet mit Nackenblase (a) bei Spina bifida und Ektrodaktylie (b) (XI/16, Nr. 227 e, ca. 7 x vergr.)

Die Ossifikation des Primordialcraniums und des übrigen Skeletts ist in vollem Gang, aber durch Knorpelausfälle und Nekrosen kommt es zu Verbildungen (Keilwirbel, Knochenverkrümmungen u.ä.). Bei einem Großteil der bestrahlten Tiere fehlt im Bereich der Wirbelsäule die Ossifikation. Knickschwänze sind deutlich ausgebildet.

Dorsal der Wirbelsäule ist das cystenartig durchsetzte Mesenchym vermehrt. Es hat sich eine durch Liquorfisteln bedingte Nackenblase gebildet. Die Liquorfisteln sind entstanden durch mangelnden Wirbelschluß im caudalen Bereich und durch Defekte der Rückenmarkshäute.

Im reduzierten Telencephalon liegen noch einzelne "Rosetten", die allerdings nur noch geringe mitotische Aktivität erkennen lassen und von diffus verteilten Zellen umgeben sind. Im Hirnmantel findet sich ein breites Zellband mit ungeordneten Zellen, welches das Ventrikellumen gewellt und gebuchtet begrenzt. Daran schließt sich eine schmale, zellarme Zone an, die von einer aufgelockerten Rindenplatte scheitelwärts begrenzt wird. Die Rindenplatte ist nicht bei allen Tieren zu erkennen. Das Paläoencephalon ist ungegliedert, die

Zellen sind diffus verteilt. Die Kerngebiete des Diencephalon sind nur gering ausgebildet. Das mit Blutzellen durchsetzte Mesencephalon ist ödematös aufgelockert.

Die Ventrikel und der Aquädukt sind bei den meisten Tieren weiter als bei den nicht bestrahlten Wurfgeschwistern. Bei einigen Tieren ist der Aquädukt kurz nach seinem Beginn am dritten Ventrikel eingeengt. Das Rhombencephalon ist normal strukturiert. Das Cerebellum ist ödematös, und die Körnerschicht zum Teil verklumpt.

Am 17. Tag der Gestation (6 d nach der Bestrahlung), an dem orthologisch die praenatale Form abgeschlossen ist, sind die Mißbildungen ebenfalls schon definitiv erkennbar. Nur die Veränderungen der Großhirnschichtung und die des Skeletts haben ihr Endstadium nicht erreicht. Die Zellen im Neocortex sind noch nicht ausdifferenziert, und die Verknöcherungsvorgänge beim Skelett sind noch im Gange, da offensichtlich die meisten bestrahlten Tiere zu diesem Zeitpunkt um 1/2 - 1 Tag in der Entwicklung zurück sind. Bei ihnen fehlt die knöcherne Kalotte, nur Teile des Os frontale und des Os occipitale sind ossifiziert.

Die Gesichtsregion ist unterentwickelt, die Augen sind unterschiedlich gestaltet: Manche Mäuse haben große, hervorstehende Augen, bei anderen wieder sind sie normal oder aber zu klein. Der Rumpf der Foeten ist ödematös. Die Wirbelsäule ist kyphotisch oder skoliotisch, an den Extremitäten beobachten wir teilweise Polydaktylien. Ein Tier weist Ulna- und Fibulaaplasie auf.

Histologisch fällt im Bereich des Gesichts die Palatoschisis auf, die Augen sind im obigen Sinn verändert. Im Innenohr ist die Lamina tectoria plump und verkürzt. Bei einigen Tieren besteht ein Hydrocephalus externus. Der Wirbelkanal ist extrem erweitert, das Rückenmark teilweise atrophisch. Bei anderen Tieren überwiegt ein Hydrocephalus internus.

Di- und Mesencephalon sind reduziert und strukturarm. Die Cytoarchitektonik des Telencephalon entspricht meistens der am Vortag beschriebenen.

Die Veränderungen am 18. Tag (Bestrahlungstag 11 d p.c.) hat H. J. SCHAU beschrieben, deshalb seien hier nur seine und unsere Ergebnisse kurz zusammengefaßt: Makroskopisch sind besonders Hirnhernien, Knickschwänze und Polydaktylien auffällig. Mikroskopisch fanden sich die oben erwähnten Veränderungen vor, ferner Fehlentwicklungen des Striatums.

Von 10 einseitig bestrahlten Würfen wurden 70% schon am 19. Tag p.c. geboren, bei den völlig unbestrahlten Kontrolltieren trat die Geburt bei der Mehrzahl der Fälle (ca. 80%) erst am 20. Tag p.c. ein.

II. Totgeburten

Bei 77,7% der 70 untersuchten Tiere sind die Augen stark verändert, wobei Retina und Linse am stärksten betroffen sind. In der Linse sind die zentralen Fasern nekrotisch oder das ganze Faserwerk ist gelichtet und ödematös. Hauptsächlich in der Retina finden sich Rosetten- und Cystenbildungen. Der Bulbus ist bei einzelnen Tieren deformiert und außerdem entweder zu groß oder zu klein angelegt. Bei der Ohranlage ist nur das Innenohr pathologisch verändert. Die Scalae sind durch bindegewebige Verwachsungen und Cysten verformt, die Lamina tectoria weist disseminierte nekrotische Herde auf.

In der Nasenhöhle sind die Conchen mangelhaft ausgebildet oder fehlen völlig. Die Begrenzung und Abtrennung zur Mundhöhle ist durch die Hypoplasie der Gaumenentwicklung unzureichend. Die Palatoschisis ist verschieden stark ausgeprägt.

Am Skelett sind die verstreuten Nekrosen immer wieder zu beobachtende Defekte. Es ist zwar weitgehend knorpelig bzw. bindegewebig vorgebildet, und die Knochenbildung hat begonnen, doch in den Umbauzonen finden wir ausgedehnte Nekrosen, die das physiologische Maß, welches durch den Umbau bedingt ist, bei weitem überschreiten. Am deutlichsten sind die Veränderungen am Primordialcranium (s. Abb. 7) und den Wirbelanlagen. Die Knochenanlagen der Schädelbasis sind insgesamt mehr oder weniger destruiert. Die Wirbelkörper und -bögen besitzen nekrotische Herde, und die Zwischenwirbelscheiben sind defekt oder fehlen ganz. An ihrer Stelle hat sich Knorpel gebildet.

Foet Nr. 173 d:

Makroskopischer Befund:

Die Lupenbetrachtung läßt nur geringe Veränderung gegenüber den normalen Wurfgeschwistern erkennen. Der Schädel ist abgeplattet und das Viscerocranium reduziert. Das Tier wurde in auffällig gestreckter Haltung tot geboren (14 d). (Schädeldach - Steißlänge = SSL = 22 mm, Norm = 22 mm).

Mikroskopischer Befund:

Augen und Ohren zeigen die schon beschriebenen Befunde. Der Nasen- und Rachenraum ist altersentsprechend. Im lumbalen Skelettbereich fehlen teilweise die Zwischenwirbelscheiben L 3 - L 5. Sie sind durch Knorpel mangelhaft ersetzt worden, so daß dieser Wirbelsäulenbereich durch Keil- und Blockwirbel S-förmig verbogen ist.

Das Riechhirn ist reduziert, die Cytoarchitektur gegenüber der Norm verändert. Wir unterscheiden mit FEREMUTSCH vom Ventriculus olfactorius ausgehend folgende Schichten: Matrix, zellreiche Zwischenzone, periphere Zellschicht und Faserschicht.

Hier ist nur eine Faserschicht von einer aufgelockerten Schicht mit diffuser Zellverteilung zu unterscheiden, in der verklumpte Mitosen liegen.

Das Telencephalon ist klein, es befindet sich noch im Migrationsstadium. In der Matrixschicht finden sich neben Keimmaterial verklumpte Mitosen und nekrobiotische Zellen. Diese Zwischenzone ist mit Nervenzellnestern durchsetzt, die durch gliöses Gewebe voneinander getrennt sind. Nur in einzelnen Regionen hat sich ein dünner Randschleier gebildet.

Das Diencephalon ist nicht geschädigt, die Cytoarchitektonik entspricht der Norm.

Das Mesencephalon hat sich normal entwickelt, nur am Übergang zum Cerebellum ist Keimmaterial liegengeblieben. Das geringgradig erweiterte Ventrikelsystem ist von lückenhaftem Ependym begrenzt.

Foet Nr. 173 e:

Makroskopsicher Befund:

Die äußere Entwicklung des Tieres entspricht seinem Alter (19 Tage), doch ist es im Wachstum zurückgeblieben. Der kleingebliebene Schädel besitzt eine spitzwinklige Erhebung in Ohrenhöhe. Augen, Ohren und Extremitäten zeigen keine Veränderungen (SSL 18 mm).

Mikroskopischer Befund:

Die Augen sind geringgradig im obigen Sinn verändert. Das Innenohr ist defekt.

Die Hemisphären sind für das Alter zu klein. Eine cytoarchitektonische Gliederung ist zwar zu erkennen, doch ist das gesamte ventrikuläre Keimmaterial in Unordnung. Die Occipitalrinde ist unzureichend besiedelt, die subependymale Matrix stark verbreitert; eine Rindenplatte ist nur andeutungsweise zu erkennen. Ein "Ependymkanal" an der occipitalen Ventrikelumschlagfalte wird von einer dichten Zellschicht, in der verklumpte Mitosen und nekrotische bzw. nekrobiotische Zellen liegen, umgeben. Gewebseinbrüche an der strahlengeschädigten ependymalen dorso-occipitalen Umschlagstelle gelten nach OSTERTAG als Entstehungsmodus dieser Kanalbildungen.

Der III. Ventrikel ist wie die Cisterna ambiens stark erweitert. Der gesamte Hirnstamm ist, mit Ausnahme des Striatums und der subthalamischen Kerne, unentwickelt.

Im Rhombencephalon, in der Nähe des Nucl. orig. n. oculomotorii, liegen Zellen des gleichen Typs wie die des locus coeruleus.

Foet Nr. 173 g:

Makroskopischer Befund:

Der ebenfalls reduzierte Foet hat einen flachen Schädel mit gut ausgeprägtem visceralen und verkleinertem neuralen Teil. Die Extremitäten zeigen keine Besonderheiten, der Schwanz ist geknickt. Augen und Ohren sind nicht verändert (SSL 18 mm).

Mikroskopischer Befund:

Wir finden Linsendefekte und starke Innenohrschädigung. In der Anlage des Bulbus olfactorius liegt das gesamte Keimmaterial ungeordnet in Ventrikelnähe. Die paläocorticale Übergangszone der Rindenplatte und der gesamte Neocortex sind ödematös und zellarm. Die Matrix ist jedoch im vorderen Neocortex durch liegengebliebenes Keimmaterial stark verbreitert. Im undifferenzierten Archicortex sind die Zellen diffus verteilt.

Das ödematöse und stark vascularisierte Mesencephalon ist im Gegensatz zum reduzierten Telencephalon absolut vergrößert.

Die diencephalen Kerngebiete kann man nicht differenzieren, da die Zellen keine Gruppierungen erkennen lassen.

Im Cerebellum ist das ventrikuläre Keimmaterial liegengeblieben und ödematös aufgelockert.

Foet Nr. 173 i:

Makroskopischer Befund:

Das zu kleine Tier hat einen ellipsenförmigen Schädel mit einer leichten Vorwölbung am Übergang zum Neurocranium. Der Kopf geht bei sehr kurzem Hals unmittelbar in den Oberkörper über.

Die linke Vorderpfote hat nur vier Zehen, der Schwanz ist kurz vor der Spitze abgeknickt (SSL 17 mm).

Mikroskopischer Befund:

Augen, Ohren und Skelett zeigen wieder die bereits gezeigten Veränderungen, ferner liegt eine Palatoschisis vor. Die Conchen sind nur gering ausgebildet.

Die Gehirnveränderungen stimmen weitgehend mit denen der anderen Tiere überein. Die Hirnrinde ist ödematös und die Cytoarchitektur durch Zelluntergänge stark aufgelockert. Die Seitenventrikel und der III. Ventrikel sind weit, der IV. Ventrikel ist eng. Der Aquaedukt ist nicht sicher zu beurteilen, da er nicht in der Schnittrichtung liegt.

Foet Nr. 200 a:

Makroskopischer Befund:

Der Visceralschädel ist verkürzt, der neurale in Höhe der Ohren leicht vorgewölbt. Der Schwanz ist nach seinem Ansatz abgeknickt und verkürzt (SSL 21,5 mm).

Mikroskopischer Befund:

Augen und Skelett sind in gleicher Weise wie oben beschrieben verändert.

Paläoencephalon, Neocortex und Diencephalon sind normal. Über dem unterentwickelten Mesencephalon liegt eine Meningocele. Seitenventrikel und III. Ventrikel sind erweitert. Im Plexus chorioideus ventriculi IV finden sich an der Berührungsstelle von Pia und Plexus große chromatinreiche Zellen. Eine Unterscheidung von Plexus- und Mesenchymzellen ist in diesem Bereich nicht möglich (s. Abb. 13).

Foet Nr 200 c:

Makroskopischer Befund:

Die Kalotte ist rundlich aufgewölbt und fällt zur Schnauze hin flach ab. Die vorderen Extremitäten besitzen nur vier Zehen, der Schwanz ist stark verkürzt und zweimal geknickt (SSL 22 mm).

Mikroskopischer Befund:

Neben einer Verkürzung der Schädelbasis finden sich Palatoschisis, Augen-, Ohren- und Skelettveränderungen. Der Neocortex ist hochgradig reduziert und cystisch ödematös aufgelockert. Die Zwischenschicht weist mehrere "Rosetten"

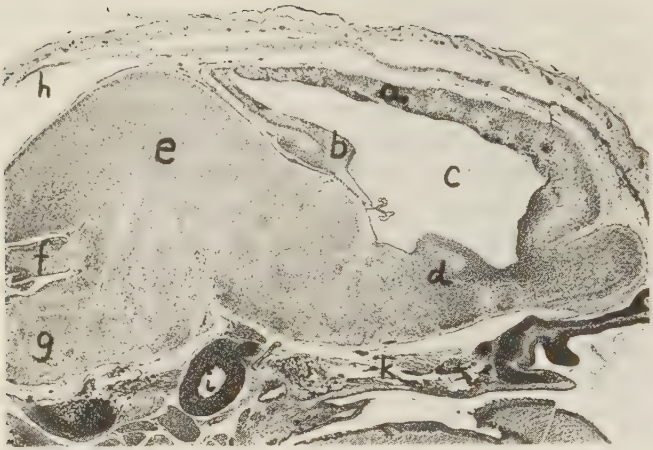

Abb. 7 Hydrocephalus e vacuo internus (Mi Be 72 a, XI/19, Kresyl, Nr. 200 c/180, 16 x vergr.)

a. Telencephalon	f. Cerebellum
b. Ammonshorn	g. Medulla oblongata
c. Ventrikel	h. Subarachnoidalcyste
d. Diencephalon	i. äußerer Gehörgang
e. Mesencephalon	k. Knorpeldefekt der praecordalen Schädelbasis

im vorderen Abschnitt auf. Am occipitalen Pol des Neocortex ist die Rinde nur noch wenige Zellschichten dick und mit kleinen Cysten durchsetzt. Die thalamischen und subthalamischen Kerngebiete kann man kaum erkennen. Das Striatum ist arm an Zellen und Nervenfasern. Die Seitenventrikel und der III. Ventrikel sind erweitert, der Aquaedukt ist mehr als doppelt so breit wie normal. Die plumpen Plexus sind kapillarreich.

Das Mesencephalon ist geringgradig reduziert. Darüber und über dem Telencephalon liegt eine Subarachnoidalcyste.

In der äußeren Körnerschicht des Cerebellums liegen auffallend plasmareiche hohe Zellen und "Rosetten".

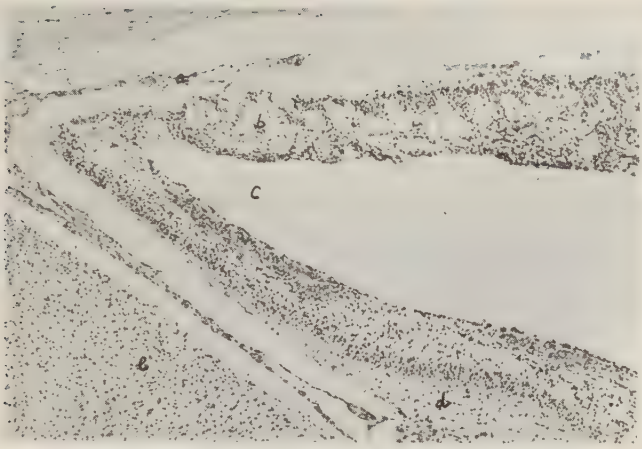

Abb. 8 Cystisch degenerierter und reduzierter Neocortex in Folge zugrundegehender "Rosetten". (Mi Be 72 b, XI/19, Kresyl, Nr. 200 c/180, 128 x vergr.)

a. Arachnoidea
b. Telencephalon (Neocortex)
c. Seitenventrikel
d. Ammonshorn
e. Mesencephalon

Foet Nr. 200 d:

Makroskopischer Befund:

Der Gesichtsschädel ist schmal und länglich, der neurale Teil halbkugelig. Die Augenanlagen sind mangelhaft ausgebildet, die Ohren noch verschlossen. Die hinteren Extremitäten sind nicht in Ober- und Unterschenkel differenziert. Die Pfoten haben noch die Form einer embryonalen Hand- bzw. Fußplatte. Die Zehenanlage der linken hinteren Extremität ist 6strahlig, wohingegen die vorderen Extremitäten nur vier Strahlenanlagen haben. Beide Extremitäten sind um 30 - 40% verkürzt. Die Wirbelsäule hat einen Blockwirbel bei L 2 - L 4, und der Schwanz ist nach 3 mm stark abgeknickt, um 50% verkürzt und hat Ringelschwanzform.

Mikroskopischer Befund:

Neben den oben beschriebenen Veränderungen der Augen und des Skeletts liegt die Ohrenanlage auffallend tief median. Das Innenohr ist cystisch degeneriert. Die makroskopisch vermuteten Veränderungen finden ihre Bestätigung. Die hinteren Extremitäten bestehen nur aus einem langen Röhrenknochen und einem breiten Fußteller mit sechs Zehenanlagen. Der Gaumen ist gespalten.

Wie beim Foet Nr. 200 c finden wir auch hier einen Hydrocephalus e vacuo nach Rindenschrumpfung.

Phylogenetisch alte Hirnanteile zeigen nur geringgradige Abweichungen von der normalen Differenzierung, mit Ausnahme des Ammonshorns, dessen Zellen teilweise verdämmern. Der Neocortex dagegen ist stark atrophisch. Seine Zellen sind diffus verteilt. Der Archicortex ist zwar auch atrophisch, aber normal strukturiert.

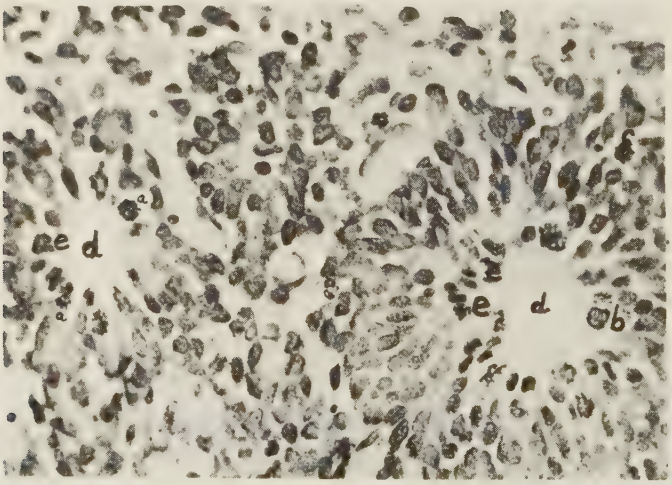

Abb. 9 "Rosetten" in der Großhirnrinde. (Mi Be 236, XI/13, Kresyl, Nr. 219 a/11, 160 x, linear 640 x vergr.)

a. Mitose
b. cystisch degenerierte Zellen
c. Nekrobiose
d. Rosettenlumen
e. Bildungszellen

Das Kleinhirn ist plump. Die Dachkerne sowie die Purkinjezellen fehlen teilweise. Der Nodulus ist verbildet, und an der Übergangsstelle der Pia zum Plexus ventriculi quarti liegen embryonale Zellen, die sich nicht differenzieren lassen.

Abb. 10 totgeborener Foet. (XI/19, Nr. 200 d, 3,3 x vergr.)
siehe Text.

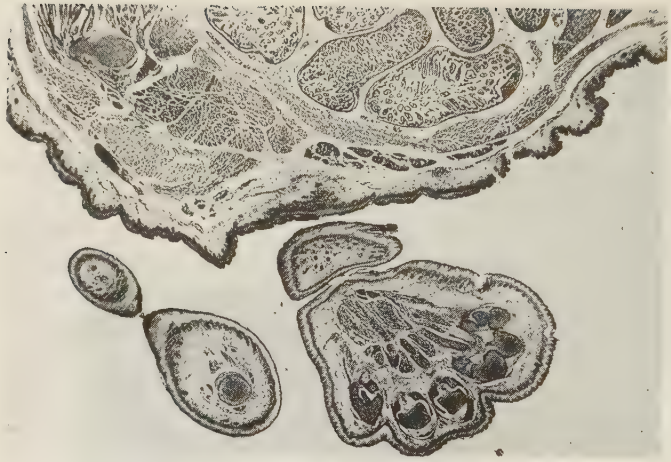

Abb. 11 Polydaktylie nach Bestrahlung. Mi Be 65
(XI/19, Kresyl, Nr. 200 d/150, 16 x vergr.)

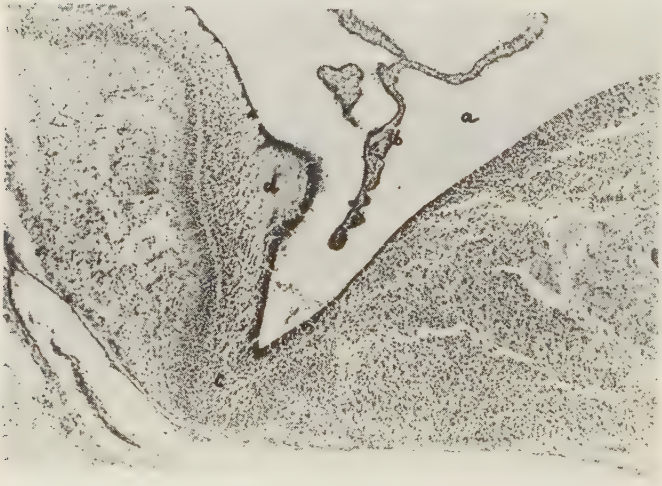

Abb. 12 Ammonshornschädigung (Mi Be 306, 200 d/150,
Kresyl, 16 x, linear 64 x vergr.)

a. Ventrikel
b. Plexus
c. Ammonshorn
d. Commissura anterior

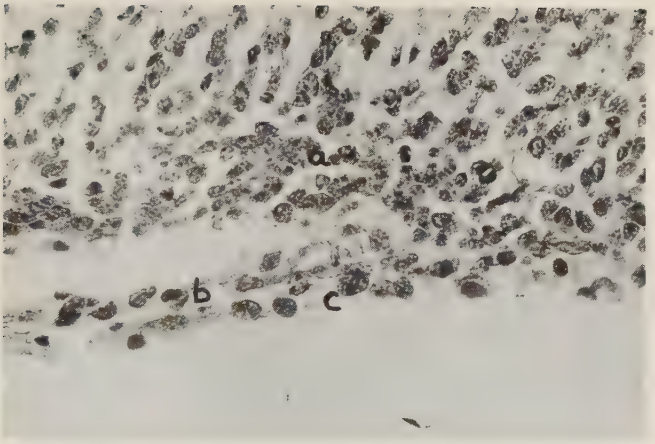

Abb. 13 Vereinigungszone von Plexus, Pia und Unterwurm
(Pia nicht zu differenzieren) Mi Be 79.
(XI/19, Kresyl, Nr. 200 d/89, 560 x vergr.)
a. Unterwurm c. embryonale Zellen
b. Plexus

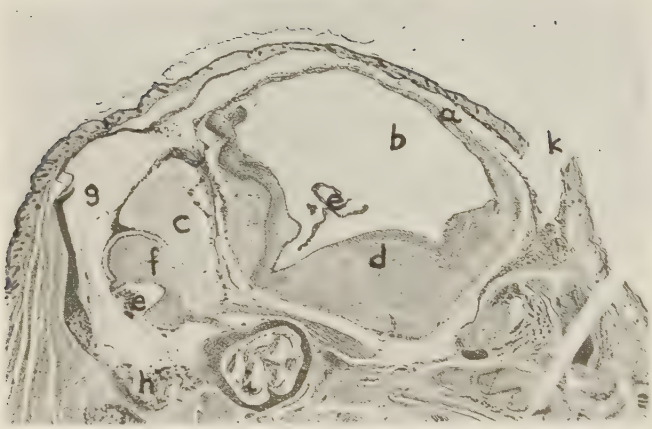

Abb. 14 Hydroencephalus e vacuo (Paramedianschnitt)
Mi Be 76 (XI/19, Kresyl, Nr. 200 d/105, 16 x vergr.)

a. Neocortex
b. Seitenventrikel
c. Mesencephalon
d. Thalamus
e. Plexus
f. Cerebellum
g. Subarachnoidal-Cyste
h. Knorpelnekrosen
i. Ohr
k. Artefakt

Foet Nr. 205 a:

Makroskopischer Befund:

Die rundliche Kalotte ist die einzige Veränderung, die bei Lupenbetrachtung auffällt.

Mikroskopischer Befund:

Neben den bereits beschriebenen Veränderungen ist das gesamte Ventrikelsystem, am stärksten der III. Ventrikel, erweitert. Der Plexus ventriculi III ist auffällig stark vascularisiert und hypertrophisch.

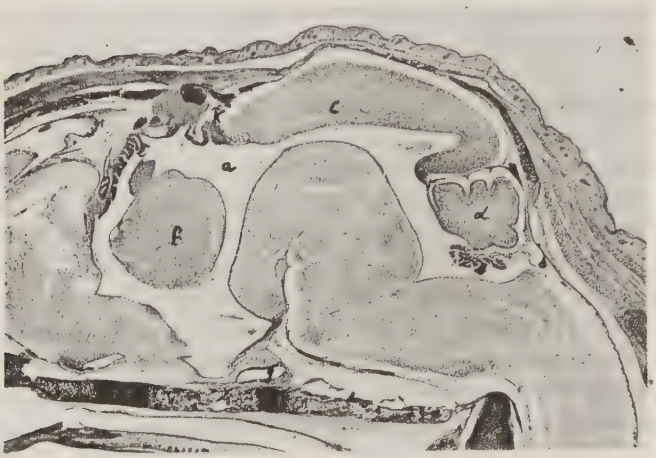

Abb. 15 Hydrocephalus internus (medialer Sagittalschnitt) Mi Be 126 (XI/19, Kresyl, Nr. 205 a/185, 20,4 x vergr.)

a. erweitertes Ventrikelsystem
b. Abflußhindernis durch Verwachsung der Hirnhäute
c. Mesencephalon
d. Cerebellum
e. Plexus chorioidei
f. Thalamus
g. Hypophysentasche
i. Nekrosen in der Knochenumbauzone
k. Epiphyse

III. Lebend geborene Tiere

aa. Befunde bei postnatal gestorbenen Tieren[1]

Tier Nr. 209 d:

Verhalten:

Das vertieft atmende Tier bewegte sich kaum und starb eine Stunde nach der Geburt.

Makroskopischer Befund:

Die Maus hat eine halbkugelförmige Kalotte. Schnauze, Ohren, Augen und Extremitäten zeigen keine Besonderheiten. Der Schwanz ist in der Mitte abgeknickt.

Mikroskopischer Befund:

Die Retina ist gefaltet, die Linse aufgelockert. Die Anlage der Vorderkammer ist unvollkommen, länglich und flach. Die Scalae des Innenohres sind verformt, die Zellen der Lamina tectoria verklumpt.
In den knöchernen bzw. knorpeligen Skelettanteilen finden sich Nekroseherde. Der Gaumen ist gespalten.

Das Telencephalon ist stark reduziert. Im Paläo- und Neocortex läßt sich keine eindeutige Schichtung erkennen, die Gliazellen sind gegenüber den Nervenzellen vermehrt. Im rostralen Bereich ist die Zwischenschicht hypoplastisch, die nicht differenzierbaren Zellen sind teilweise nekrobiotisch.

Die Matrix besteht nur aus einzelnen Zellen, und ventrikelwärts schließt sich ein stark aufgelockertes Ependym an.

Das Ventrikelsystem ist bis auf die Seitenventrikel stark verbreitert und mit Zelldetritus angefüllt. Die Cisterna cerebellomedullaris ist ebenfalls erweitert. Die Arachnoidea spinalis ist in Höhe von C 1 - C 2 dorsal und in der Höhe von C 3 - C 6 ventral mit der Pia mater und dem Rückenmark verwachsen.

Im Diencephalon erkennt man nur das Kerngebiet des Thalamus, das Striatum ist angedeutet. Die Hypophyse ist cystisch degeneriert.

---

1 Auch hier werden nur die wichtigsten Tiere beschrieben, da sich ein Großteil der Tiere nur durch verschieden starke Ausprägung der Verbildungen und des Verhaltens voneinander unterscheidet.

Tier Nr. 204 b:

Verhalten:

Bei der Geburt am 19. Tag zeigt das Tier geringe Motilitäts- und Gleichgewichtsstörungen. Die Bauchregion ist dunkel verfärbt und gebläht. Das Tier lebte sechs Stunden.

Makroskopischer Befund:

Die Schädelproportionen sind verschoben, der viscerale Anteil ist hypoplastisch, das Neurocranium länglich und zeltähnlich. Die Augenanlagen sind andeutungsweise zu erkennen, der Schwanz ist verkürzt.

Mikroskopischer Befund:

Der Bulbus ist deformiert und verkleinert, die Retina gefaltet, und in der Nervenzellschicht haben sich Rosetten gebildet. Das Innenohr ist defekt (siehe oben), das Knorpel- bzw. Knochengewebe teilweise nekrotisch.

Der Paläocortex ist normal gegliedert, doch im ganzen aufgelockert; vereinzelt sind Nervenzellen zugrundegegangen.

Der Neocortex hat nur einen dünnen Randschleier. Die Rindenplatte ist aufgelockert und verbreitert. In den Abschnitten nahe der Mittellinie läßt sich die Zwischenzone durch ihre Zellarmut und durch die Faserbildung von der verschieden starken Matrix abgrenzen.

Von der Matrix laufen strahlenförmig Zellstränge in die Zwischenzone. Das Ependym ist teils aufgelockert, teils fehlt es ganz. In den mehr lateralen Abschnitten ist die Zwischenzone auf Grund der verbreiterten Matrix schmal, im Übergangsgebiet finden sich Zellnester, die überwiegend aus Spongioblasten bestehen. Der Neocortex ist reich an Spongioblasten und arm an Nervenzellen. Das Marklager ist am Übergang vom Neocortex zum Archicortex cystisch aufgelockert und erweitert.

Das reduzierte Diencephalon ist wie das Mesencephalon normal gegliedert.

Der Aquädukt und der IV. Ventrikel sind stärker, der III. und die Seitenventrikel nur geringgradig erweitert. Im Liquorraum befindet sich Zelldetritus.

Das Cerebellum ist ebenfalls in der Entwicklung zurückgeblieben, die Zellschichtung ist unscharf.

Die bindegewebige Kalotte und die weichen Häute über dem Neocortex sind verbreitert, besitzen starke Kollagenfaserbildung und sind cystisch aufgelockert. Die Cysten sind zum Teil mit Blut gefüllt.

In die Cisterna cerebello-medullaris ragen subependymäre Cysten.

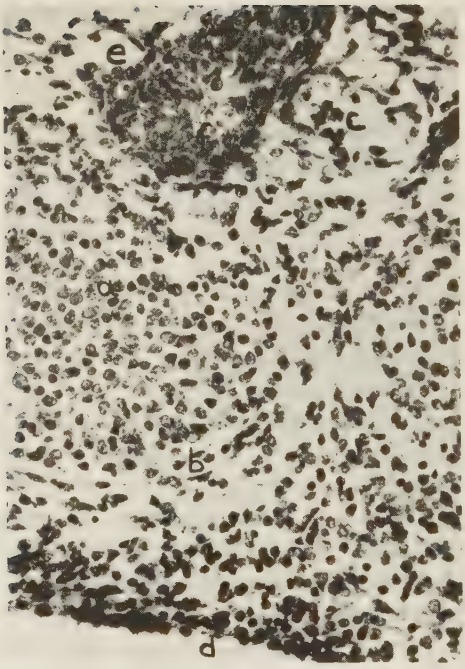

Abb. 16 Regenerationstendenz der bestrahlten Rinde
(Mi Be 152, XI/20, Kresyl, Nr. 204 b/70, 160 x vergr.)

a. Neuroblasten
b. Spongioblasten
c. pathologische Zellen
d. Ependym
e. Zellhaufen, wahrscheinlich aus einer "Rosette" entstanden
f. beginnende Zentralkanalbildung

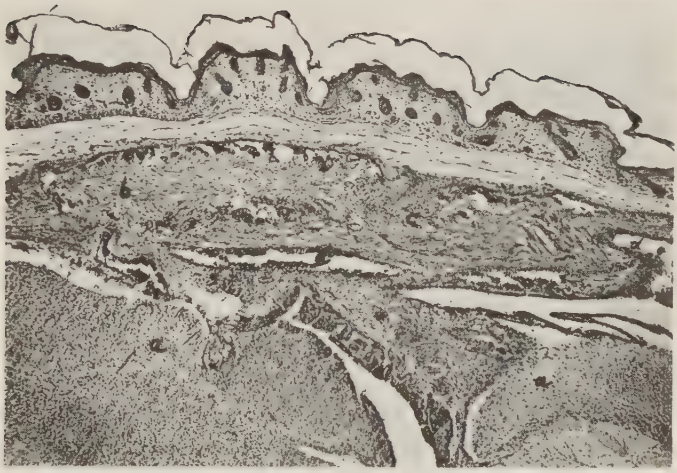

Abb. 17 Kavernomähnliche Bindegewebswucherung in der Leptomeninx (Mi Be 146, Nr. 204 b/120, XI/20, Kresyl, 51 x vergr.)

a. Gehirn
b. Kopfhaut
c. Bindegewebswucherung
d. Bluträume

Tier Nr. 204 a:

Verhalten:

Die Frühgeburt (18 1/2 d) litt post partum an starker Atemnot, war cyanotisch und bewegte sich kaum. Sie starb nach 12 Stunden.

Makroskopischer Befund:

Die Maus zeigte außer einem Trommelleib und einer rundlichen Kopfform äußerlich keine Abweichung von der Norm.

Mikroskopischer Befund:

Der Augenbulbus, die vordere Kammer sowie die Iris sind verbildet. Die Retina ist gefaltet. Im Skelettsystem finden sich viele nekrotische Herde (besonders an der Wirbelsäule und an der Schädelbasis).

Das gesamte Hirn ist hochgradig atrophisch. Der Paläocortex hat eine breite Matrix, an der sich diffus verteilte Zellschichten von unterschiedlicher Breite (4 - 38reihig) anschließen. Der Randschleier des Neocortex fehlt. Die aufgelockerte und gliös durchsetzte Rindenplatte wird unterlagert von einer gleichdicken faserreichen Gliazellschicht. Die Zwischenschicht ist zweigeteilt. In ihrem oberen Abschnitt bildet sie ein Fasernetz, das zellarm ist. Darunter liegt ein grobmaschiges Fasernetz mit strahlenartigen Zellanordnungen, die von der zellreichen Matrix ausgehen.

Das Ependym ist nur an einigen Stellen gut ausgebildet, im übrigen aber stark aufgelockert und teilweise mit der Matrix zusammen ins Ventrikellumen vorgebuchtet.

Der Archicortex besitzt seine charakteristische Zellanordnung, er ist aber aufgelockert und zellarm.

Das Ventrikelsystem ist mit Ausnahme des IV. Ventrikels hochgradig erweitert. An der Partie, die dem velum medullare anterius des Menschen entspricht, finden wir eine Einengung des Lumens und Verwachsungen zwischen dem velum und der medulla oblongata.

Das Diencephalon ist ebenfalls aufgelockert; nur einige Kerngebiete sind zu erkennen, so der nucleus tuberomamillaris und das corpus mamillare. Die übrigen hypothalamischen Kerne, wie auch die des Thalamus, sind nicht voneinander abgrenzbar. Das Striatum ist klein, das Rhombencephalon atrophisch und aufgelockert. Das durch meningeale Cysten verformte Cerebellum besitzt eine aufgelockerte und verklumpte Körnerschicht. Die Hypophyse ist noch getrennt in Neuro- und Adenohypophysenanlage.

Unter der Kalotte haben sich zwei große Subarachnoidalcysten gebildet.

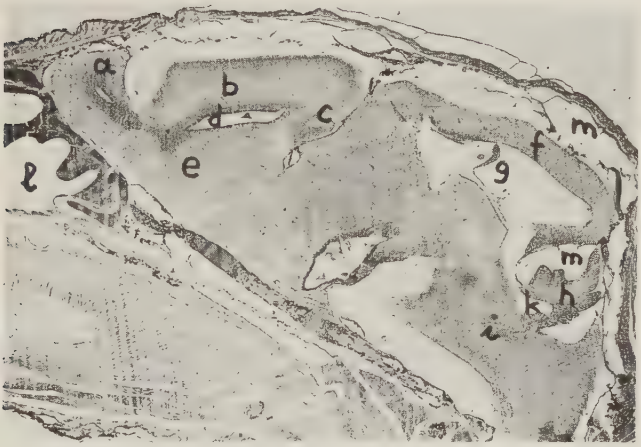

Abb. 18 Parasagittalschnitt des nach 12 h verstorbenen Jungtieres. Neben der allgemeinen Atrophie des Gehirns finden sich der Hydroencephalus internus, besonders des Aquaeduktes und IV. Ventrikels, sowie der Hydroencephalus externus mit diffusen pialen Cysten.
(Mi Be 305, XI/20, Nr. 204 a/91, Kresyl, 16 x vergr.)

a. Paläocortex
b. Neocortex
c. Archicortex
d. Seitenventrikel
e. Diencephalon
f. Mesencephalon
g. Aquaedukt (erweitert)
h. Cerebellum
i. Medulla oblongata
k. Ventrikelanschnitt
l. Palatoschisis m. pialen Cysten

Tier Nr. 204 c:

Verhalten:

Nach der Geburt zeigte das Tier keine Veränderungen, es starb nach 24 Stunden.

Mikroskopischer Befund:

Der hypoplastische Gesichtsschädel zeigt einen Wolfsrachen, Makroglossie und die bereits bekannten Augen- und Knochen- bzw. Knorpelveränderungen. Das Gehirn ist hypoplastisch, und über den Hemisphären befinden sich subarachnoidale Cysten, von denen einige kleine mit Blut gefüllt sind.

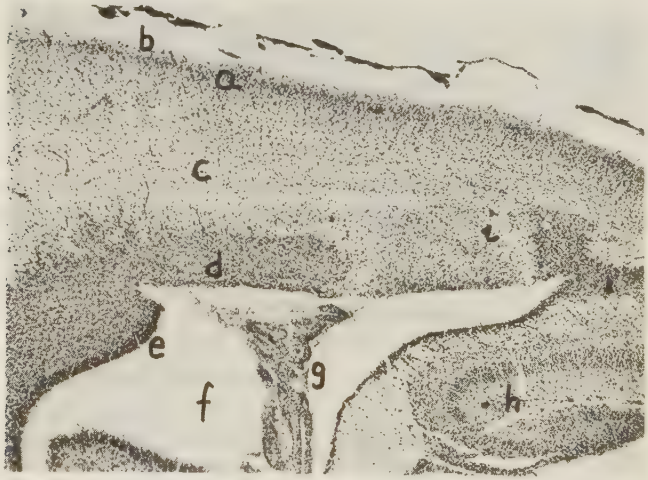

Abb. 19 Matrixstörung im Neocortex. (Mi Be 206, XI/20, Nr. 204 c/100, HE, 12,8 x vergr.)

a. aufgelockerte Rindenplatte
b. Reste des Randschleiers
c. Zwischenzone
d. Matrix
e. Ependym
f. Ventrikel
g. hypertropher Plexus
h. Ammonshorn
i. Zellen, die bei der Migration liegengeblieben sind

Der Rand des Neocortex ist gering ausgebildet, die Rindenplatte ist zellarm und aufgelockert. Die Zwischenzone unterteilt sich in eine obere aufgelockerte Schicht mit diffuser Zellverteilung und eine untere faserreiche zellarme Zone. Die Matrix ist im vorderen Abschnitt des Neocortex stark verbreitert und teilweise in den Ventrikel vorgebuchtet. Im dorsalen Abschnitt ist sie entweder überhaupt nicht vorhanden oder nur 1 - 3reihig (Abb. 19). Über diesem "herausgeschossenen" Matrixabschnitt liegen in der Zwischenzone ungeordnet viele Ganglienzellen. Die Rindenplatte ist hier zellarm oder fehlt völlig, so daß in diesem Bereich von der ventrikulären Matrix bis zur schmalen, aufgelockerten Rindenplatte eine Strukturierung fehlt.

Im dorsolateralen Ventrikelwinkel wird die Matrix wieder breiter, um dann allmählich schmaler zu werden und schließlich konstant 2 - 4reihig zu bleiben. Das Ependym ist nur in dem matrixarmen Abschnitt aufgelockert oder fehlt hier ganz. In den lateralen Hirnteilen ist die Matrix des Neocortex 2 - 5reihig, und das Ependym ist unterbrochen. In der Zwischenzone liegen vereinzelt größere Zellnester.

Der Archicortex sowie des Mesencephalon sind bei normaler Grundstruktur reduziert.

Im Bereich der Hypophysenanlage ist nur die Adenohypophyse erkennbar. Die übrigen Hirnabschnitte zeigen keine Besonderheiten.

Tier Nr. 209 c:

Verhalten:

Das Verhalten der Maus nach der Geburt und ihre Entwicklung während der ersten Woche war normal. Danach wurde sie zunehmend zyanotisch. Das Laufen wurde durch eine spastische Lähmung der hinteren Extremitäten erschwert. Der Tod trat am neunten Tag ein.

Makroskopischer Befund:

Außer einer rundlichen Kopfform und der für eine spastische Lähmung typischen Beinhaltung fiel nichts an dem Tier auf.

Mikroskopischer Befund:

Der Augenbulbus ist deformiert und vergrößert, die Retina gefaltet; die Linsenfasern sind nekrotisch. Im Skelett finden sich nekrotische Herde und Knochenverbiegungen, und in der oberen Lumbalregion sind die Folgen einer frischen Fraktur mit Verletzung des Rückenmarks erkennbar.

Das Gehirn ist klein, Mesencephalon und Oblongata sind am stärksten reduziert.

Im Paläocortex ist die Schichtenbildung mangelhaft. Die neocorticale Rinde ist aufgelockert; die Zellen sind zwar ausdifferenziert, aber nur die innere Pyramidenschicht ist deutlich zu erkennen. In den übrigen Schichten überwiegen die Gliazellen.

Im Diencephalon sind keine Kerngebiete zu erkennen. Das Zellbild des Mesencephalon ist stark aufgelockert. Das Cerebellum erscheint normal, wird aber von subarachnoidalen und meningealen Cysten eingeengt.

Tier Nr. 209 e:

Verhalten:

Das Tier war von Geburt (19 d) an auffallend klein. Es ließ kein weiteres Wachstum erkennen. Am 6. Tag wog es 2 g (Norm 5 g). In den folgenden Tagen lag die Maus meist auf der Seite und streckte die Beine von sich, oder sie bewegte sich teils auf der Seite liegend, teils aufrecht vorwärts. Die Maus starb am 10. Tag.

Makroskopischer Befund:

Das Tier hat ein Gewicht von 2 g gegenüber der Norm von 7 - 9 g. Es hat einen länglichen Schädel mit rundlicher Kalotte. Die Ohren sind schon entfaltet, die Augen noch geschlossen. Im Bereich der Brustwirbelsäule und der Lendenwirbelsäule fällt eine ausgeprägte Kyphose auf.

Mikroskopischer Befund:

Die Augen zeigen eine Bulbusdeformation und Faltelung der unterschiedlich dicken Retina. Cornea und Iris sind plump und ungeformt, die Lider sind nicht ausgebildet.

Am Innenohr und am Skelett finden sich die bereits bekannten Veränderungen. Die Wirbel sind teilweise ineinandergeschoben.

Der Paläocortex ist zwar normal gegliedert, aber von unterschiedlicher Schichtenbreite.

Auch der Neocortex läßt normale Schichtung erkennen. Im lateralen Teil liegt am Übergang zum Ammonshorn eine große Cyste.

Im Diencephalon sind die Kerngebiete gut erkennbar, das Striatum sowie Mesencephalon und Rhombencephalon sind klein, aber gut differenziert.

Im Cerebellum ist die embryonale Körnerschicht zellarm. Die Rinde wird durch eine kalabassenartige Cyste auseinandergedrängt. Über dem Mesencephalon und dem Cerebellum sowie lateral über dem Archicortex befindet sich eine große Subarachnoidalcyste, die die darunterliegenden Hirnteile komprimiert. Im Sulcus transversus liegt ein hypertrophischer Plexus. In diesem Bereich findet sich eine erhebliche Proliferation der Leptomeninx mit Hohl- und Bluträumen.

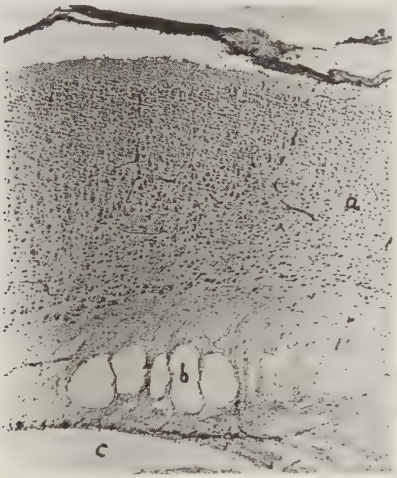

Abb. 20 Cystenbildung im Neocortex (Mi Be 143, XI/28, Nr. 209 e/180, Kresyl, 64 x vergr.)
a. Neocortex
b. cystische Balkenanlage
c. Ventrikel

Tier Nr. 205 c:

Verhalten:

Nach der ersten Woche trat bei dem Tier eine Ataxie auf, so daß es beim Laufen stark behindert war. Es starb am 11. Tag in einer tonischen Krampfhaltung.

Makroskopischer Befund:

Die Maus hat einen länglichen Schädel, die Augen sind noch geschlossen, die Ohren geöffnet und abstehend. Die Lendenwirbelsäule ist stark kyphotisch. Die Extremitäten zeigen keine Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund:

Augen, Ohren und Skelett zeigen wieder die oben beschriebenen Veränderungen.

Im Neocortex sind die einzelnen Schichten aufgelockerter als normal. Die Zellanordnung zeigt keine Schichtenbildung, in der tiefen Rinde der Lamina multiformis liegen Riesenpyramidenzellen. Die innere und äußere Pyramidenzellschicht ist aufgelockert und zellarm, die Körnerschichten sind stellenweise überhaupt nicht ausgebildet. Der Paläocortex, Archicortex und das Diencephalon sind normal entwickelt.

Im Bereich der hyperplastischen und stark vascularisierten Tela chorioidea des Plexus ventriculus III. ist das Bindegewebe ebenfalls stark verdickt und besitzt erweiterte Bluträume.

Während das kleine Mittelhirn aufgelockert erscheint, ist das Cerebellum hyperplastisch, über ihm liegt eine große, mit Blut und Zelldetritus gefüllte Cyste.

bb. Befunde bei nach sechs bis acht Wochen getöteten Tieren

Abb. 21 Maus 173 bb, 173 cc, 173 aa, 175 CC (Normaltiere)

Es war nur mit großen Mühen möglich, schwer geschädigte Tiere länger als drei Wochen aufzuziehen. Einmal hatten die Tiere Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, zum anderen waren sie infolge der Strahlenschäden nicht in der Lage, ihre "Toilette" zu verrichten. So bestand Infektionsgefahr.

Von den 52 bestrahlten Tieren, die die Geburt überlebt haben, lebten nach acht Wochen nur noch siebzehn. Darunter waren vier Mäuse schwer geschädigt; dreizehn hatten mehr oder weniger ausgeprägte Skelettveränderungen und nur geringgradige Gehirnverbildungen[1].

1 Da sich die Veränderungen vielfach im Prinzip ähneln, sei es gestattet, nur die wichtigsten Strahlenschäden bei einigen Tieren zu beschreiben.

Tier Nr. 173 bb:

Verhalten:

Das Tier verhielt sich in den ersten Wochen normal, doch blieb es im Wachstum gegenüber den Wurfgeschwistern zurück. Die Motilität war herabgesetzt. Am 18. Tag post partum waren die Augen noch nicht geöffnet, die Haare gerade erst durchgebrochen. Beim Laufen führte die Maus eine eigenartige Hüpfbewegung aus, da die hinteren Extremitäten spastisch gelähmt waren. Die Maus war um ca. 30% im Wachstum zurück.

Das gewöhnliche Auftreten der Agilität in der zweiten bis vierten Woche fehlte. Die Augen öffneten sich in der vierten Woche. Zu diesem Zeitpunkt war das Fell noch sehr dünn. Die Eckzähne waren stoßzahnähnlich verlängert.

Das Tier wuchs kaum, nach acht Wochen war es um ca. 50 - 60% im Wachstum zurück. Die Bewegungsstörungen prägten sich stärker aus. Nach acht Wochen wurde die Maus mit Chloroform getötet.

Makroskopischer Befund:

Das reduzierte Tier hat einen halbkugeligen Schädel, die Eckzähne sind keilerförmig gebogen. Der Körper ist stark abgemagert, der Schwanz geknickt. Die vorderen Extremitäten sind normal entwickelt, die hinteren infolge der Lähmung rechtwinklig im Kniegelenk abgebogen.

Das Gehirn ist stark reduziert, wobei das Telencephalon am stärksten betroffen ist.

Mikroskopischer Befund:

Bei der Maus hat sich ein Wolfsrachen entwickelt. Das Telencephalon ist auffällig zellarm. In einem homogenen Grundgewebe befinden sich nur vereinzelt Zellen. Es handelt sich dabei um kleine Pyramidenzellen, große blasige Zellen mit gequollenem Kern und um Gliazellen. Die übrigen Hirnpartien sind zu klein, aber normal strukturiert.

Tier Nr. 173 cc:

Verhalten:

Bei der Geburt fiel besonders der vergrößerte Schädel auf. Das Tier entwickelte sich in der ersten Woche normal, wies aber in der zweiten Woche eine deutliche Motilitätsverarmung auf und schlief viel. Gegenüber den unbestrahlten Wurfgeschwistern war es um ca. 20% kleiner. Erst in der 3. Woche öffneten sich die Augen und die Ohren, ab der 4. Woche traten Hyperkinesen auf. In den folgenden Wochen entwickelte sich die Maus nur langsam, der Schädel vergrößerte sich, ohne daß weitere Störungen auftraten. Sie war Geräuschen gegenüber sehr empfindlich, später glich die Schläfrigkeit fast einer Somnolenz.

Makroskopischer Befund:

Die Maus ist gegenüber der Norm um 20% im Wachstum zurück. Das Neurocranium ist ballonförmig, eine Balkonstirn ist andeutungsweise zu erkennen.

Gehirn: Das Tel- und Diencephalon sind stark vergrößert und die Konsistenz ist vermindert. Das übrige Hirn ist dagegen klein geblieben.

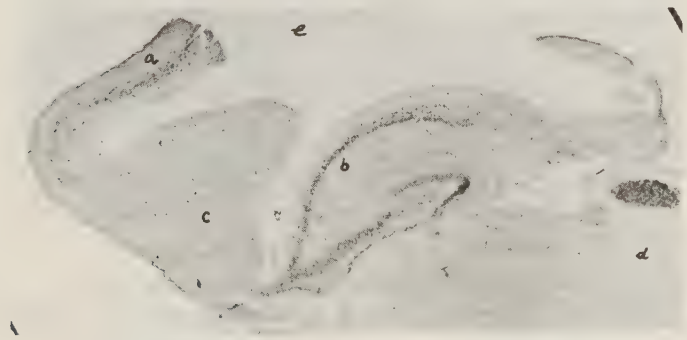

Abb. 22 Hydrocephalus internus (Mi Be 142, XI/8 Wo, Nr. 173 cc/275, 16 x linear vergr.)

a. Rest des Neocortex
b. Ammonshorn
c. Diencephalon
d. Mesencephalon
e. Artificieller Defekt der sehr dünnen Rinde

Mikroskopischer Befund:

Das Ventrikelsystem ist symmetrisch erweitert, die Foramina Monroi sind weit und das Septum pellucidum ist durchbrochen. Die Hirnrinde ist fast völlig geschwunden, es findet sich nur noch eine ödematöse Lamina moleculare, an die sich noch drei Zellreihen anschließen. Die Zellen sind meist pyknotisch und nicht mehr zu differenzieren. Der innere Teil des Hirnmantels ist in ein Fasernetz mit nur noch vereinzelten Zellen umgewandelt. Der Hirnstamm ist im ganzen reduziert. Vom Thalamus und Nucleus caudatus sind nur noch kleine aufgelockerte Zellhaufen übrig geblieben. Die Capsula interna ist kaum zu erkennen, das Putamen fehlt ganz. Die hypothalamischen und subthalamischen Kerne sind zellarm und ödematös.

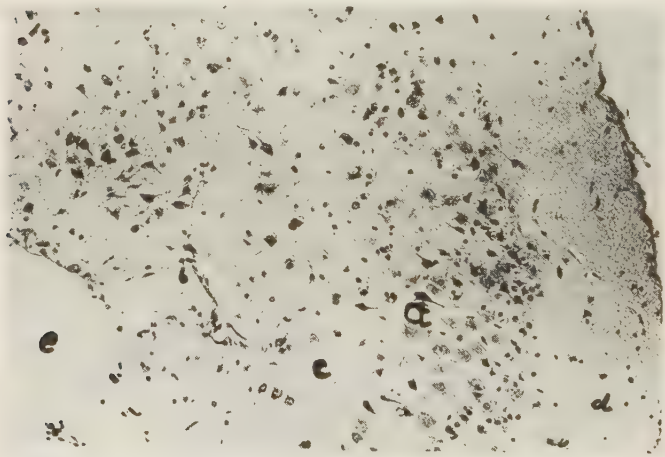

Abb. 23 Zelleerer Neocortex eines 8 Wochen alten Tieres
(Mi Be 141, Nr. 173 cc/234, 50 x vergr., linear 200 x)

a. Pyramidenzellen
b. Gliazellen
c. homogene Grundsubstanz
d. Randschleier
e. Ventrikellumen

Mes- und Rhombencephalon sind durch die Erweiterung des Ventrikelsystems ebenfalls reduziert und ödematös. Die Plexus ventriculorum lateralium et tertii sind hyperplastisch.

Am Skelettsystem sind die schon bei den Totgeburten beobachteten regressiven Knorpelveränderungen in Knochengewebe umgewandelt.

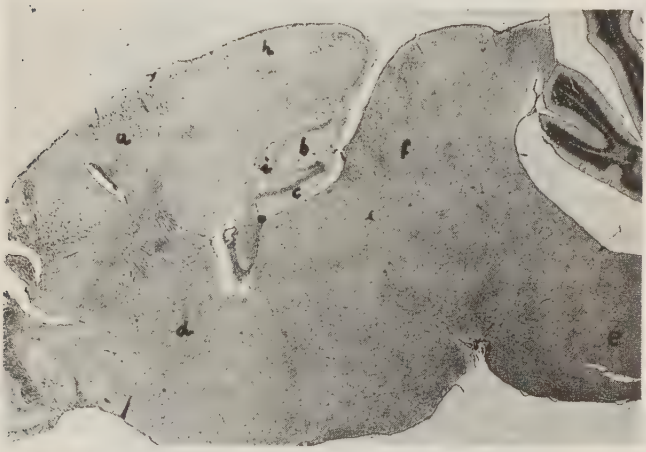

Abb. 24 Bestrahltes 8 Wochen altes Tier (Parasagittalschnitt) Demonstration der Verschiebung von Klein-, Mittel- und Großhirn. Man erkennt deutlich die zelleere Rinde. (Mi Be 156, XI/8 Wo, HE, 214 bb/85, 16 x vergr.)

a. Neocortex
b. Ammonshorn
c. Fascia dentata
d. Diencephalon
e. Medulla oblongata
f. Mesencephalon
g. Cerebellum
h. Zellschwund
i. blasige Zellen im Ammonshorn

Tier Nr. 204 ee:

Verhalten:

Die Maus blieb schon in den ersten beiden Wochen im Wachstum zurück. Sie wog 4,5 g gegenüber dem Normaltier mit 6,- 7 g. Die Augen öffneten sich in der dritten Woche, sie waren klein.

Die hintere linke Extremität war im Kniegelenk versteift, Ober- und Unterschenkel standen rechtwinklig zueinander. In den folgenden Wochen schwollen die Augen an. Die linke Hinterpfote blieb klein.

Die Maus wurde nach acht Wochen getötet.

Makroskopischer Befund:

Die Kalotte ist abgeflacht.

Die linke hintere Extremität ist verkürzt und atrophisch, wobei die Pfote am stärksten betroffen ist.

Das Gehirn wiegt 0,43 g (normal 0,55 g). Das Telencephalon ist sehr klein, sonst scheint das Gehirn normal entwickelt zu sein.

Mikroskopischer Befund:

Der Neocortex ist hochgradig retardiert, einzelne Schichten haben sich nicht ausgebildet. In einem homogenen Gewebe liegen ungeordnet Gliazellen, einzelne Riesenpyramidenzellen und regressive, meist pyknotische Zellen. In der Fascia dentata sind die Zellen fast alle blasig.

Das Diencephalon ist strukturarm, an Stelle des Thalamus findet sich homogenes Gewebe mit vereinzelten Nervenzellen. Nucleus caudatus, Capsula interna und Nucleus lentiformis haben sich gering entwickelt, dagegen sind die hypothalamischen Kerne gut ausgebildet.

Das Mesencephalon ist klein und zellarm, das Rhombencephalon zeigt keine besonderen Merkmale, die Seitenventrikel sind vergrößert.

Abb. 25 Pathologisches Zellbild im Neocortex. (Mi Be 158, XI/6 Wo. Kresyl, Nr. 204 ff/71, 160 x vergr.)

a. Pyramidenzellen
b. blasige und pyknotische Zellen

I. Molekularschicht
II. äußere Körnerschicht
III. äußere Pyramidenschicht
IV. innere Körnerschicht
V. innere Pyramidenschicht
VI. multiforme Schicht

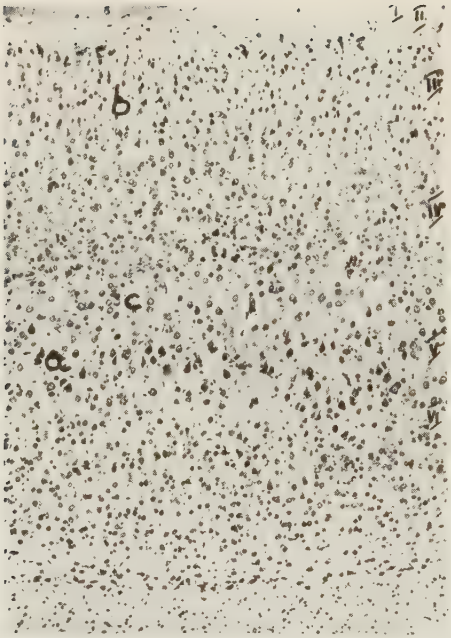

Abb. 26 Pathologische Rinde des Neocortex. (Mi Be 159, XI/8 Wo., HE, Nr. 204 ff/105, 102, 4 x vergr.)
a. Riesenpyramidenzellen
b. kleine Pyramidenzellen
c. Zelluntergänge

(Bezeichnung der Schichten I - VI wie Abb. 25)

Tier Nr. 204 ff:

Verhalten:

Nach der Geburt konnten keine Abweichungen von der Norm festgestellt werden. In den ersten vier Wochen wuchs die Maus kaum. Ihr Gewicht betrug nach zwei Wochen 3,5 g (Normaltier 6 - 7 g). Von der dritten Woche an lag das Tier auf der Seite und bewegte sich wenig, wurde aber nach einigen Wochen wieder lebhafter. Die Bewegungsstörungen, die schon in der ersten Woche zu erkennen waren, nahmen zu. Sie wurden verursacht durch eine schlaffe Lähmung der hinteren Extremitäten. Das Tier wurde nach sechs Wochen getötet.

Makroskopischer Befund:

Das 22 g schwere Tier (Normaltier 26 g) hatte einen ausgeprägten Gibbus im Bereich der Brustwirbelsäule. Der Schwanz weist zwei Keilwirbel auf, die Muskulatur der Hinterbeine ist schwach entwickelt.

Mikroskopischer Befund:

Das Telencephalon und das Cerebellum sind im Gegensatz zum hypoplastischen Mesencephalon vergrößert. Im Neocortex ist nur die Schicht der großen Pyramidenzellen ungestört, die anderen Schichten zeigen mehr oder weniger pathologische Zellveränderungen - hyperchrome, pyknotische Kerne, blasige Kernschwellung, Nekrosen, verdämmerte Nisselstruktur.

Ähnliche Zellveränderungen kommen auch im Di- und Mesencephalon vor.

Im Cerebellum ist die Purkinje-Zellschicht gelichtet, teilweise sind die Körnerzellen verklumpt.

Tier Nr. 205 aa:

Verhalten:

Bei der Geburt hatte die Maus einen kleinen Kopf und wuchs in der ersten Woche kaum. Sie wog am 8. Tag 2 g (Normaltier 3,6 g). Am Ende der zweiten Woche trat eine Bewegungsstörung auf. Die hinteren Extremitäten waren spastisch gelähmt. Nach einigen Tagen war ebenfalls die linke vordere Extremität gelähmt. Das Tier wurde nach sieben Wochen getötet.

Makroskopischer Befund:

Außer einem flachen Schädel zeigen sich keine Veränderungen. Die Maus wiegt 15 g (Norm 20 g).

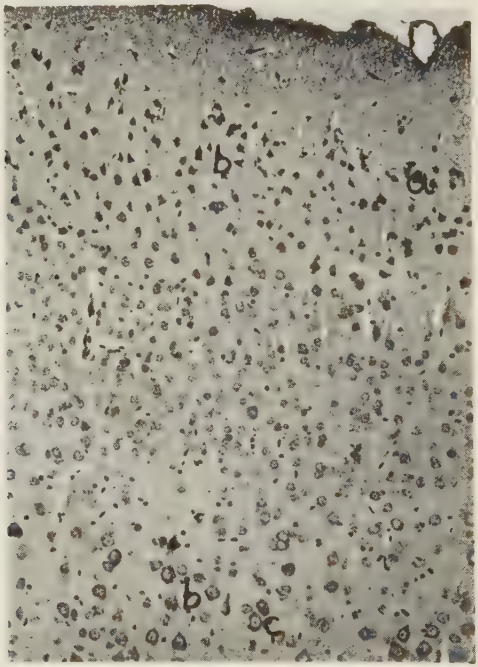

Abb. 27 Stark gelichteter Neocortex einer acht Wochen alten Maus (Mi Be 153, XI/8 Wo., Kresyl, Nr. 204 ff/80, 160 x vergr.)
a. pyknotische Zellen
b. kleine und große Pyramidenzellen
c. geschwollene Zellen

Mikroskopischer Befund:

Im Paläocortex fehlt die Schichtung, auch die Zellen sind kaum zu differenzieren. Wahrscheinlich handelt es sich größtenteils um Gliazellen.

Der hochgradig reduzierte Neocortex, dessen Rinde teilweise nur aus einigen Zellen besteht, entspricht den Verhältnissen, wie die Maus Nr. 204 ff sie zeigt.

Das Striatum ist klein und zellarm, der Thalamus gelichtet und von gliösem Gewebe durchsetzt. Ein ähnliches Bild bieten die anderen Kerngebiete.

Das verkleinerte Mesencephalon besitzt dorsal fast nur pyknotische Zellen.

Das Rhombencephalon zeigt keine Besonderheiten. Im hypoplastischen Cerebellum findet sich eine normale Gliederung, nur die Purkinjezellschicht ist aufgelockert, einige Zellen sind zugrundegegangen. Die Körnerschicht ist teils verklumpt, teils ungeordnet und schmaler als normal.

Abb. 28 Ausfall und Verdämmerung der Purkinjezellen im Cerebellum (Mi Be 312, XI/19, Kresyl, Nr. 173 cc/234, 82 x, linear 328 x vergr.)

a. Purkinjezellen
b. Körnerschicht
c. Mark

4. DISKUSSION

I. Zusammenfassung der gefundenen Veränderungen

a. Skelett

Am Viscerocranium konnten folgende Veränderungen beobachtet werden: Palatoschisis, Nasenseptumsdefekte, mangelhaft oder nicht angelegte Conchen und disseminierte Nekrosen einzelner Knochen - bzw. Knorpelanlagen.

Das Neurocranium wies ausgedehnte Nekrosen des Primordialcraniums und mangelhafte Verknöcherung der Kalotte auf. Das bindegewebige Schädeldach und die Hirnhäute waren bei einigen Tieren lokal gewuchert und bildeten kavernöse Tumore.

Die Wirbelsäulen hatten verschieden stark ausgeprägte Zwischenwirbelscheibendefekte, dazu fanden sich Wirbelkörper- und Wirbelbögennekrosen. Teilweise erfolgte in diesen Regionen eine Substitution durch Faserknorpel, der später verknöcherte. Weiterhin zeigten sich Verwachsungen und Verknöcherungen mehrerer Wirbelkörper, Gibbus, Keilwirbel und Wirbelbögendefekte.

An den Extremitäten fanden sich Oligo- und Polydaktylie, Knochenverkürzungen und Fibula- bzw. Tibiaaplasien. Die Gelenke waren teilweise funktionsuntüchtig (Ankylose, Lähmungen, Kontrakturen).

b. Organe

Tel- und Diencephalon sind am stärksten von den durch Strahlen bedingten Veränderungen betroffen. Die primäre Verkleinerung der Hirnrinde zeigt sich in der Störung der Cytoarchitektur oder anderer Verbildungen. Die sekundäre bzw. narbige Atrophie der Hirnrinde geht auf die transistorische Rosettenbildung zurück oder ist durch Kompression seitens pialer Cysten bedingt. Abgesehen von dem Hydrocephalus int. oder hypersecretorius (?) findet sich auch eine Kompression durch einen oft ausgedehnten Hydroencephalus externus mit deutlicher intrauteriner Reaktion.

Atypische Differenzierungen einzelner Zellen und Zellgruppen finden sich ebenso wie mesenchymal-gliöse Reaktionen zur Deckung der Defekte.

In den Meningen haben sich neben den Cysten auch progressive Hyperplasien mit sehr reichen - fast angiomatösen - Gefäßproliferationen gebildet.

Im Innenohr ist die Schnecke geschädigt, die Scalae sind durch Cysten und Zelluntergänge verformt[1].

Die Augen lassen Mikro- und Makroophtalmie oder völlige Bulbusdeformierung erkennen.

Beeinflussung der Embryonalentwicklung der Maus durch Röntgenbestrahlung mit 178 R (Bestrahlungstag 11 d p.c.):

95 bestrahlte Tiere:		
	8 zum Teil reduzierte Tiere ohne auffälligen Schaden	7,6%
	mißgebildete Tiere	92,4%
Verteilung der Mißbildungen:		
87 mißgebildete Tiere:		
	4 vordere Extremitäten	4,6%
	42 hintere Extremitäten	48,3%
	63 Wirbelsäule	72,4%
	71 Schwanz	81,6%
	37 Palatoschisis	42,5%
	29 Hydrocephalus	33,3%
	62 leichte Zellstörungen des Neocortex	71,3%
	17 schwere Zellstörungen des Neocortex	20,9%

Entstehung der einzelnen Mißbildungen:

Retardierung des Wachstums

Die Ursache für das verlangsamte Wachstum und für den Gewichtsunterschied ist einmal die Hemmung der Entwicklung der Foeten durch Strahleneinwirkung auf die betreffenden Organe nach Abschluß der wesentlichen Differenzierungs-

---

1 Befunde an Sinnes- und inneren Organen sind Thematik einer anderen Arbeit. Die Beschreibung der Skelettveränderungen erfolgen gemeinsam mit dem Institut für Strahlenbiologie Neuherrenberg/München (Doz. Dr. med. H. Kriegel)

vorgänge. Zum anderen beeinflußt die Bestrahlung den mütterlichen Stoffwechsel und den der Placenta (K. KNOPP, TRAUTMANN). Die zentralen Mißbildungen verursachen auch eine Störung der trophischen Funktionen, die sich hemmend auswirkt. Inwieweit die einzelnen Stoffwechselabläufe verändert werden, ist noch zu untersuchen.

Das zum Zeitpunkt der Bestrahlung erreichte individuelle Entwicklungsalter und die Lage des Embryos im Uterus sind ebenfalls von Bedeutung und mitverantwortlich für die Streubreite der Mißbildungen (KAVEN, SCHAU).

Zur Genese der Knochenverbildungen

Am 11. Embryonaltag findet man nur noch bei einigen Tieren eine durchgehende Chorda dorsalis, meistens ist schon die Anhäufung der Chordazellen in den Anlagen der Zwischenwirbelscheiben zu erkennen. Die unpaaren mesenchymalen Wirbelanlagen haben sich aus den benachbarten Sklerotomabschnitten entwickelt, und im cranialen Abschnitt hat gerade eine zentrale Verknorpelung begonnen. Wird zu diesem Zeitpunkt bestrahlt, so findet man 24 h später umschriebene Mesenchymdefekte mit nekrobiotischen Zellveränderungen. Am darauffolgenden Tag (48 h später) sieht man in allen Wirbelkörpern Verknorpelungsprozesse, wie sie normal zu erwarten sind; die Chordasegmente sind nur noch durch schmale Gewebsbrücken miteinander verbunden. Die Bandscheiben sind teilweise nekrotisch bzw. nekrobiotisch. Die weitere Entwicklung läßt die schon von G. TÖNDURY beschriebenen Veränderungen erkennen. Es bildet sich dort, wo die Bandscheibenanlage teilweise oder ganz zerstört ist, Faserknorpel aus. Mit fortschreitender Entwicklung wird auch neben der Wirbelkörperverknöcherung der Faserknorpel in Knochengewebe umgewandelt; so entstehen Blockwirbel. Zum anderen sind schon 48 h nach der Bestrahlung bei mehreren Tieren Knorpelnekrosen sichtbar, die noch bis zu 18 Tagen nach der Bestrahlung zu finden sind. Die Regeneration und Verknöcherung dieses Gewebes geht nur langsam vor sich oder bleibt teilweise ganz aus.

Die Annahme, daß durch die Bestrahlung der Zell- oder Gewebsstoffwechsel gestört wurde, bedarf aber noch weiteren Untersuchungen.

Die Regenerationsvorgänge sind erst mit der Verknöcherung abgeschlossen und ziehen sich bis zu drei bis sechs Wochen nach der Geburt hin. So kommt es durch Nekrosen bei Belastung des Skeletts zu Knochen- und Wirbeleinbrüchen, die dann organisiert werden und verknöchern. Eine Verformung der Wirbelsäule durch Keil- und Blockwirbel ist die Folge. Die flachen Knochen und die Röhrenknochen werden auf obige Weise deformiert. Dadurch können Knickschwanz, Gibbusbildung und Knochenverbiegungen bzw. -verkürzungen auftreten.

Abb. 29 Sagittalschnitt durch die LWS eines neugeborenen Menschen mit Blockwirbelbildung (THEILER 1950)

Oligo- und Polydaktylie

Zum Zeitpunkt der Bestrahlung am XI. Tag sind bei den Embryonen schon Hand- bzw. Fußplatte ausgebildet. 24 h nach der Bestrahlung können wir Zelluntergänge, Ödembildung und eine starke Vascularisierung in den mesenchymalen Zellverdichtungen erkennen. Die weitere Entwicklung wird durch Gewebsuntergang und Regenerationsprozesse bestimmt. Die ersten gestaltlichen Veränderungen an den Zehen wurden am dritten Tag nach der Bestrahlung bemerkt. Die Verknorpelungszonen waren teils vermehrt, teils vermindert.

Nach FRITZ-NIGGLI ist die Polydaktylie als "Schädigung eines Gens" zu verstehen, wodurch ein Enzymdefekt und damit eine Stoffwechselstörung auftritt. Diese Stoffwechselstörung soll nun die regelnde Wirkung von Stoffen, die bei der Organbildung frei werden und die Anlage eines zweiten Organs verhindern, dahingehend beeinflussen, daß sie ihre hemmende Wirkung verlieren und sich somit weitere Organteile bilden können. - Nach HAMPERL ist die Polydaktylie durch ein dominantes Gen bedingt, welches in den Autosomen seinen Sitz hat. Die Manifestation dieses Gens ist nicht regelmäßig, da Nebengene es beeinflussen, so daß neben der Polydaktylie auch eine Oligodaktylie entstehen kann. Die Röntgenstrahlen können einmal direkt auf das Gen einwirken und zum anderen eine Stoffwechselwirkung durch Enzymschädigung hervorrufen, so daß die weitere Differenzierung der Hand- bzw. Fußplatten beeinflußt wird. Die direkte Mesenchymzellstrangzerstörung, die eine Oligodaktylie hervorruft, wäre noch zu diskutieren.

Zur Genese der Großhirnmißbildungen

Nach 24 h ist das bestrahlte Hirngewebe durch Zellausfälle und Ödembildung aufgelockert. Viele Zellen zeigen Kernpyknose, Karyorhexis und Kernwandhyperchromatose. Das Gewebe ist übersät mit Kernfragmenten, die Folge der Zellnekrose durch direkte Strahleneinwirkung sind. Die gleichen Schädigungen können aber auch durch Veränderungen des Zellstoffwechsels nach Bestrahlung hervorgerufen worden sein, die bewirkt, daß die Zellen früher oder später zugrunde gehen. Daneben finden sich mehrkernige Zellen, die von einigen Autoren als Regenerationsantwort aufgefaßt werden (P. ERNST, K. HINRICHSEN). Es kann sich ebensogut um eine Strahleneinwirkung auf einzelne Zellen handeln. Die zunächst beobachtete Kernvergrößerung ist als sofortige, mögliche Antwort auf eine Schädigung, besonders nach schwacher Bestrahlung, aufzufassen. Sie kann in einer echten Chromatinvermehrung mit Chromosomenpolyploidie bestehen, die zur Entwicklung mehrkerniger Riesenzellen führt (ARNOLD und Mitarbeiter). Auch können Zellteilungsstörungen Bestrahlungsfolgen sein.

Neben den Zelluntergängen kommt es zur "Rosettenbildung" (s.u.).

Parallel zu diesen regressiven Vorgängen laufen die Gewebsregenerationen. Spongioblastenproliferationen schließen die durch die Colliquationsnekrose bedingten Defekte, von der Pia sprießen Gefäßkapillaren ein.

Eine neue Zellabwanderung geht von dem ventrikulären Ependym aus. Die intermitotischen Zellen, die sich in der Ruhephase befanden, wurden nicht zerstört und behielten ihre Teilungsfähigkeit. Die strahlenempfindlichen Zellen sind die praemitotischen Zellen, und die sich differenzierenden postmitotischen Zellen, die sich auf der Wanderschaft zum Cortex befinden (HICKS). Diese Zellen erscheinen im histologischen Bild teils als pyknotische Zellen mit verklumpten Mitosen, teils als Zellen mit Mitochondrienschwellung und Nucleolenvergrößerung, soweit sie nicht völlig zerstört wurden. Die verklumpten Mitosen erweisen sich als Verklebungen von Chromosomen und Chromatiden, Fragmentationen und Verklumpung von Chromosomen. Die Mitochondrienschwellung ist durch die Membranstörung nach Röntgenbestrahlung bedingt und führt mit zum Verlust der enzymtragenden Cristae. Die Nucleolenvergrößerung ist Ausdruck der verhinderten RNS-Abgabe.

Eine "Neubesiedlung" geht auch von den "Rosetten" aus. Die Zellen wandern hier nicht zum Cortex, sondern zentrifugal in alle Richtungen, so daß sich "Matrixkugeln" bilden. Diese atypischen Zellen, die an das primäre Medularepithel erinnern, sehen alle gleich aus und differenzieren sich nicht. Nach drei Tagen ist die Migration soweit fortgeschritten, daß die einzelnen Kugeln ineinanderwachsen und so eine ungeordnete Struktur entsteht. In Regionen, in denen sich keine "Rosetten" gebildet haben und in denen eine Besiedlung

nur von der Matrix ausgeht, findet man eine unterschiedlich starke Zellvermehrung, die auch zu struktureller Unordnung führt.

Noch 20 Tage nach der Bestrahlung sind regressive Zellprozesse und Zellnekrosen, besonders im Telencephalon, zu beobachten. Bei Tieren, bei denen sich durch Strahlenschäden Verbildungen entwickelt haben, können dieselben darüberhinaus ein abnormes Wachstum ihrer Umgebung induzieren.

Zwei Tage nach dem Strahlenschaden sind das Hirngewebe und die Ventrikel, in denen auch Zelldetritus zu finden ist, von Erythroblasten durchsetzt. Dies wird ermöglicht durch eine Schädigung des Gefäßendothels.

Nach 6 - 8 Wochen kommt es zu einer Strahlenspätreaktion, wie sie auch ARNOLD beschrieben hat, allerdings wurde bei ihm das Gewebe mit 7000 R bestrahlt.

Neben Gliaherden mit reichlich großen plumpen und zumeist atypischen Gliazellen imponieren hyperchrome, pyknotische Nervenzellen mit teilweise eosinophilem Cytoplasma. Ebenfalls sind Cystenbildung nach vorhergehendem Zelluntergang sowie eine glia-vasculäre Reaktion zu beobachten.

Diese Zell- und Strukturveränderungen lassen einmal auf eine unmittelbare Zellzerstörung durch die hohe Energie der ionisierenden Strahlen und zum andern auf eine Zellstoffwechselstörung schließen. Die zum Zeitpunkt der Bestrahlung praemitotischen und mitotischen Zellen gehen meist zugrunde, die intermitotischen Zellen, besonders die in der kurzen DNS-Synthesephase, werden mehr oder weniger in ihrem Stoffwechsel gestört, so daß die Zellen, welche aus ihnen nach der Teilung hervorgehen, ebenfalls einen veränderten Stoffwechsel und damit eine geringere Lebensdauer besitzen. Durch die Röntgenstrahlung wird eine Hemmung der Nucleinsäuresynthese bewirkt, und zwar werden in der Zelle instabile Nucleoproteine, die keine geregelte Zellteilung, Eiweißsynthese oder Übertragung der genetischen Information mehr zulassen, gebildet (P.M. REISERT).

Rosettenbildung

Nach der Bestrahlung finden wir besonders im Telencephalon Keimmaterialkugeln, die im histologischen Schnitt als "Rosetten" imponieren und deshalb von HICKS so benannt wurden. Von großen Zellen mit chromatinreichem Kern, die einen Hohlraum umschließen (Abb. 5, 8, 9), geht eine starke mitotische Tätigkeit aus. Es entstehen Keimmaterialkugeln, so genannt wegen ihrer Ähnlichkeit mit dem Medularepithel, in denen wir nur einen Zelltyp finden, d.h. die Zellen differenzieren sich nicht weiter aus. Die Lebensdauer und Teilungsfähigkeit der mitotisch aktiven Bildungszellen ist durch die Röntgenstrahlen

unterschiedlich gehemmt, dadurch entstehen verschieden große "Rosetten". Die von der Bildungszelle sich ableitenden Generationen haben ebenfalls einen geschädigten Stoffwechsel und damit eine geringere Lebensdauer. In den "Rosetten" treten regressive Prozesse auf, dadurch wird diese "neubesiedelte" Rinde wieder stark gelichtet. Bei der "Rosettenbildung" konnten zwei Mechanismen erkannt werden:

a. Einmal kommt es besonders im dorso-occipitalen Ventrikelwinkel zu Ependymverlagerungen in die Matrixzone, die, wie OSTERTAG und SCHAU zeigen konnten, eine "Rosettenbildung" zur Folge haben.

b. Zum anderen finden sich auch "Rosetten" um anaplastisch veränderte Zellen mit starker Teilungsfähigkeit, die zu einer "Neubesiedlung" des Telencephalons führen.

Für die Regeneration in den Gewebeabschnitten, in denen durch Bestrahlung die Indifferenzzone zerstört wurde, ist eine begrenzte Entdifferenzierung der Zellen Voraussetzung für eine neue Zellvermehrung. Diese Anaplasie zu intermitotischen Zellen entgleist bei den strahlengeschädigten Zellen, so daß einmal große cytoplasma- und chromatinreiche Zellen mit starker mitotischer Aktivität entstehen können, die zur "Rosettenbildung" führen. Zum anderen entwickeln sich auch plasmareiche Zellen mit kleinem randständigem Kern und sehr geringer Mitoseaktivität, die sogenannte Pseudorosetten bilden. Als solche werden strahlenförmige Anordnungen von Zellen bezeichnet, deren Kerne peripherwärts liegen. Im Gegensatz zu den echten "Rosetten" zeigen die Zellen der Pseudorosetten keine mitotische Aktivität. Auch sind die Kerne klein und hypochrom.

Die Bildungszellen teilen sich normalerweise inaequal, wobei eine intermitotische Zelle und eine postmitotische Zelle, welche die Teilungsfähigkeit verloren hat, entstehen. In dem normalen Gewebe differenziert sich die postmitotische Zelle aus, und die intermitotische Zelle ist für die Konstanz des Gewebes verantwortlich. Bei den röntgengeschädigten Zellen hört die Fähigkeit, intermitotische Zellen zu bilden, nach kürzerer oder längerer Zeit auf, so daß keine Zellneubildung mehr möglich ist[1]. Die gebildeten postmitotischen Zellen haben, da auch ihr Stoffwechsel gestört ist, die Differenzierungsfähigkeit verloren.

"Rosetten" konnten außer im Neocortex und im Cerebellum auch in der Retina gefunden werden. Die anaplastischen Zellen zeigten hier anfänglich keine Zellproliferationsneigung. Ob die Zellen dieser "Rosetten" später eine Teilungstendenz erlangen und so etwa zu einem tumorösen Wachstum führen,

---

1 Daher sind die "Rosetten" verschieden groß.

konnte noch nicht eindeutig geklärt werden. Die in der 4. Woche p.p. auftretende Vergrößerung der Bulbi ging mit einer Zellproliferation einher.

Zur Genese des Hydrocephalus als Bestrahlungsfolge[1]

Drei Tage nach der Bestrahlung, 14. Tag p.c., treten oft die ersten Zeichen einer Vergrößerung des Ventrikelsystems auf, doch erst am 17. Tag p.c. findet man das ausgeprägte Bild eines Hydrocephalus. Das Tier Nr. 220 k hat ein stark atrophisches Gehirn. Hier handelt es sich nicht nur um eine kompensatorische Liquorfüllung des Spatium subarachnoidale, sondern der gesamte Schädelraum und der Wirbelkanal sind hochgradig erweitert, so daß es sich wahrscheinlich nicht nur um einen Hydrocephalus e vacuo handelt, sondern auch zusätzlich um einen "Prozeß"-bedingten Hydrocephalus aresorptivus. Für einen entzündlichen Prozeß als Strahlenfolge sprechen ferner Verwachsungen der Hirnhäute mit dem Gehirn. Es ist unwahrscheinlich, daß der Hydrocephalus aresorptivus allein durch seinen Druck zur Hirnatrophie geführt hat, da einmal die Kalotte nur bindegewebig angelegt und so noch dehnbar ist, und da zum anderen das Hirngewebe die obigen starken Veränderungen zeigt.

Die Maus Nr. 205 a hat ein erweitertes Ventrikelsystem, wobei der III. Ventrikel am stärksten betroffen ist. Ein ähnliches Bild findet sich auch bei dem Tier Nr. 200 c, bei dem die Seitenventrikel hochgradig erweitert sind. Hier liegt ein Hydrocephalus e vacuo internus und externus vor. Bei dem letzten Tier ist der Plexus stark gewuchert, so daß eine Hypersekretion angenommen werden kann, die auch die hochgradige Rindenveränderung erklären würde.

Einen Hydrocephalus internus finden wir beim Tier Nr. 173 cc. Hier besteht eine Abflußbehinderung des Liquors durch eine Einengung des Canalis vertebralis im Bereich der Medulla oblongata.

---

1 Siehe H.J. Schau

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit den Veränderungen, die bei der Weiterentwicklung der Maus, die am XI. Embryonaltag nach der von B. OSTERTAG angegebenen Methode (s. S. 2) mit 178 R bestrahlt wurde, auftraten. Dabei wurden einzelne Entwicklungsstadien, angefangen von 24 h nach der Bestrahlung bis zur 8. Woche nach der Geburt, untersucht.

Als Ergebnis einer Röntgenbestrahlung mit 178 R auf den elftägigen Embryo sind zahlreiche Fehlentwicklungen bzw. Defektheilungen festzustellen. Es traten auf:

am Skelett	Palatoschisis, Block- und Keilwirbel, Knochenverkürzungen und -verkrümmungen, Aplasie der Tibia und Fibula
an den Hirnhäuten	kavernöse Wucherungen
an den Sinnesorganen	Bulbusdeformationen, Linsenfasernekrosen, Mikro- und Makroophtalmie, Cochleanekrosen und Cochleacysten, "Rosetten" in der Retina
am Gehirn	Hydrocephalus externus, -internus, e vacuo, - mit Plexushypertrophie, gestörte Rindenarchitektonik, geringgradige Differenzierung der diencephalen Kerngebiete, Entwicklungsstörungen und Zellausfälle in den anderen Hirnteilen.

(Die inneren Organe wurden hier nicht behandelt)

Die Zellen, besonders die des Telencephalons, zeigen, je nachdem in welcher Determinations- und Generationsphase sie sich während der Bestrahlung befanden, folgende Veränderungen: Durch direkte und unmittelbare Wirkung der Strahlenenergie auf die praemitotischen Zellen gingen diese Zellen zugrunde. Weiterhin dürfte auch wie bei den postmitotischen Zellen der Stoffwechsel mehr oder minder stark geschädigt sein, so daß die Fähigkeit der intermitotischen Zellgeneration zur inaequalen Zellteilung früher oder später erlischt und die postmitotischen Zellen die Fähigkeit zur Differenzierung verlieren. Dabei kann entweder ein langsamer kontinuierlicher disseminierter Zelluntergang festgestellt werden, oder es tritt ein vermehrter schubartiger Zellzerfall auf. Hierbei ist zwischen den sog. frühen Nekrosen, die Folge der direkten Strahlenein-

wirkung sind, und den Zelluntergängen der aus den Zellen mit nur geringerer Zellschädigung, d.h. Stoffwechselveränderung, hervorgehenden Generationen zu unterscheiden. Letztere treten besonders 6 - 8 Wochen nach der Bestrahlung auf.

Wird bei der Bestrahlung die ursprüngliche Matrixzellschicht (Indifferenzzone) zerstört, so ist für die Zellneubildung eine begrenzte Entdifferenzierung der überlebenden differenzierten Zellen nötig. Diese Anaplasie entgleist bei einem Teil der strahlengeschädigten Zellen, so daß einmal unreife plasmareiche Zellen mit großen, chromatinreichen Kernen und starker mitotischer Aktivität und zum anderen weniger unreife plasmareiche Zellen mit kleinen randständigen Kernen gebildet werden. Aus den ersten entwickeln sich "Rosetten", die anderen lagern sich zu Pseudorosetten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. BRIZEE, K.R.; X. KHARETCHOKO;, L.A. JACOBS:
Effects of Fetal X-Irraditation on Aging Changes in Cerebral Cortex. "Some Aspects of Internal Irradiation". Pergamon Press Oxford 1952

2. - - -, L.A. JACOBS; X.KHARETCHKO:
Effects of Total-Body X-Irradiation in Utero on Early Postnatal Changes in Neuron Volemetric Relat onship and Packing Density in Cerebral Cortex Radiation Research, Vol. 14, pp. 96 - 103, 1961

3. DEGENHARDT, K.H.; J. KLADETZKY:
Wirbelsäulmißbildung und Chordaanlage. Zschr. menschl. Vererb. Konstitutionslehre 33, pp. 152 - 192, 1955

4. - - -; H-J. GRÜTER: Durch Röntgenstrahlen induzierte Entwicklungsstörungen bei Kaninchenembryonen. Zschr. f. Naturforschung Bd. 14 b, 1959

5. ERNST, P.: Z. Anat. 79, S. 228 - 262 (1926)

6. FEREMUTSCH, K.; GRÜNTHAL, E.:
Beiträge zur Entwicklungsgeschichte und normalen Anatomie des Gehirns. S. Karger, Basel 1952

7. FALK, J.F.: D'Amato: Automation of Pattern Discrimination in the Rat. Psychol. Reports 10 (1962)

8. GREEN, L.; ROERICK, Th.H.:
Radiation Genetics Biology of the Laboratory Mouse. 2nd Edition, Mc Graw-Hill Book Company 1966

9. HAMILTON, W.J.; J.D. BOID; H.W. MOSSMANN:
Human Embryology. 3nd Edition 1962, Hefter Cambridge.

10. HAMPEL, H.: Lehrbuch der allg. Path. u. path. Anat. 26. Aufl., Springer 1965, Berlin, Göttingen, Hamburg

11. HICKS, S.P.; R. O'BRIEN;, NEWCOMB, E.C.: Mechanism of Radiation, Anencephaly, Anophthalmia and Pituitary Anomalies. Arch. of Path. 57, Nr. 5, 1954

12. - - -: Some Aspects of Developmental Neurology, a Review, Cancer Research. 1957

13. - - -; B.L. BROWN; D'AMATO, J.: Regeneration and Malformation in the Nervous System, Eye Mesenchym of the Mammalian Embryo after Radiation Injury. Americ. J. of Path. 1957 No. 3, XXXIII pp. 459 - 481

14. - - -: Radiation as an Experimental Tool in Mammalian Developmental Neurology. Physiol. Reviews 1958 V. 38

15. - - -; WRIGHT, K.A.; D'AMATO, J.: Time-intensity Factors in Radiation. Response. Arch. of Path. Vol. 66 pp. 394 - 402

16. - - -; D'AMATO, J.; LOWE, M.J.: The Development of the Mammalian Nervous System. J. of Comparat. Neurology Vol. 113, No. 3, 1959

17. - - -; J. D'AMATO; COY, M.A.; O'BRIEN, E.D.; THURSTON, J.M.; JOFTES, D.L.: Migration Cells in the Developing Nervous System studied by their Radiosensitivity and Triated Thymidine Uptake. Fundam. Aspects of Radiosens. Syposis No. 14, 1961

18. - - -; D'AMATO, J.: Low Dose Radiation of the Developing Brain. Science, Vol. 141 No. 3584, pp. 903 - 905, 1963

19. HICKS, S.P.; D'AMATO, J.:
Effects of Radiation on the Developing Embryo and Fetus. Progr. in Gynecology, Vol. IV

20. HINRICHSEN, K.: Die Bedeutung der epithelialen Randleiste für die Extremitätenentwicklung. Zschr. Anat. Entw.-Gesch. 119, S. 350 - 364, 1956

21. KAVEN, A.: Das Auftreten von Mißbildungen nach Röntgenbestrahlung von Mäuseembryonen. Z.f. Vererb.- u. Konstitutionslehre, Bd. 22, H. 2, 1939

22. - - -: Röntgenmodifikationen bei Mäusen. Z.f. menschl. Vererb.- u. Konstitutionsl. Bd. 22, H. 2, 1939

23. von KREYBIG, Th.; BROCK, N.:
Teratogenese als pharmakolog.-toxikolog. Problem. Arzneimittelforschung, Drug Research Vol. 14, S. 644 - 655, 1964

24. - - -; SCHMIDT, W.:
Zur chemischen Teratogenese bei der Ratte. Arzneimittel-Forschung Drug Research 16, 989 - 1001 (1966)

25. KRIEGEL, H.; LANGENDORFF, H.; SHIBATA, K.:
Die Beeinflussung der Embryonalentwicklung bei der Maus nach einer Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie, Bd. 119, H. 3, 1962

26. - - -: Mißbildungen durch ionisierende Strahlen. Hippokrates, Jhrg., 34, H. 3, S. 89 - 92

27. - - -; LANGENDORFF, H.:
Die Wirkung einer fraktionierten Röntgenbestrahlung auf die Embryonalentwicklung der Maus. Strahlentherapie Bd. 123, H 3, 1964

28. - - -; SHIBATA, K.: Histologische Untersuchungen über die Beeinflussung der Embryonalentwicklung bei der Maus nach Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie Bd. 124, H. 4, 1964

29. MARSCH, W.; NIEDERALT, G.; GROPP, A.:
Chromosomenanomalie nach Strahlenbelastung. Deutsch. Med. Wochenschr. 90 Jhrg., Nr. 49, S. 2205 (1965)

30. MURACAMI, U.; KAMEYAMA, S.; NAGAMI, H.:
Malformation of the Extremity in the Mouse Foetus Cuased by X-Radiation of the Mother During Pregnancy. J. of Embryol. exp. Morpholog. 11, pp. 549 - 569, 1967

31. OSTERTAG, B.: Grundzüge der Entwicklung und Fehlentwicklung. Die formbestimmenden Faktoren. Handbuch der spez. path. Anat. u. Histol. S. 282 - 362, 1956

32. - - -: Die Einzelformen der Verbildungen. Handbuch d. spez. path. Anat. u. Path. 1956

33. - - -; SCHAU, H.J.; WELLMANN, E.:
Die einmalig halbseitige Bestrahlung der trächtigen Maus als neuere exakte Methode der experimentellen Teratologie, Strahlenth. Bd. 129, H. 2, 1966

34. - - -: Die halbseitige Bestrahlung der trächtigen Maus als exakte Methode der experimentellen Teratologie mit Berücksichtigung der Schädelbildung. Aus Dysostosen von Prof. H.W. Wiedemann 1966 G. Fischer/Stuttgart

35. REISERT, P.M.: Der Stoffwechsel der Nucleinsäuren. In: Lehrbuch d. spez. Path. Physiol. L. Malmeyer 11. Aufl. 1968, S. 516 - 534, G. Fischer Verlag Stuttgart

36. ROIZIN, L.; RUGH, R.; KAUFMANN, M.A.:
Neuropathologic Investigation of the X-Irradiated Embryo Rat Brain. Neuropath. exp. Neurol. No. 21, pp. 219 - 234, 1962

37. RUHG, R.: Major Radiobiolog. Concepts and Effects of Ionizing Radiation on the Embryo and Fetus. Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. Academic Press, Boston 1962

38. RUGH, R.; OZELLO, L.:
Acute Path. Alterations in X-Irradiated Primate Fetuses. Americ. J. of Anat., Vol. 93, No. 1, 1965

39. SCHAU, H.J.: Die teratogene Streubreite bei sieben Foeten einer am 11. Gestationstag röntgenbestrahlten und am 18. Embryonaltag getöteten Maus. Dissertation, Institut für Hirnforschung Tübingen 1967

40. SCHEREN, E.; STENDER, H.S. u.a.:
Strahlenpathologie der Zelle.
Thieme Stuttgart 1963

41. STARK, D.: Embryologie, 2. Auflage 1965, G. Thieme Stuttgart

42. TÖNDURY, G.: Zur Entwicklung funktioneller Strukturen im Bereich der Zwischenwirbelscheiben. Schweiz. Med. Wochenschr. 77.Jhg., Nr. 24, 1947

43. - - -: Neuere Ergebnisse über die Entwicklungsphysiologie der Wirbelsäule. Archiv f. orthop. u. Unfall-Chirurgie Bd. 45, S. 313 - 322, 1952

44. - - -: Embryonales Wachstum und seine Störung. Schweiz. Med. Wochenz. 83. Jhg., N.48, 1953

45. WILSON, J.G.; KARR, J.W.:
Effects of Irradiation of Embryonic Development. The Americ. J. of Anat., Vol. 88, No. 1, 1951

46. ZOLLINGER, H.U.: Radiohistologie u. Radiohistopathologie. Im Handbuch der allg. Path. Büchner, Letterer, Roulet. Bd. 10, Teil I, Springer Berlin, Göttingen Hamburg 1960

Lebenslauf

Am 9. 4. 1942 wurde ich, Walter Pohle, in Prag als dritter Sohn des 1945 verstorbenen Bankdirektors Walter Pohle und seiner Ehefrau Alice, geb. Lingenberg, geboren.

Meine schulische Ausbildung erhielt ich an der ev. Volksschule Lobberich, dem Progymnasium in Lobberich, dem Jungengymnasium Rheydt und dem Fichtegymnasium Krefeld, wo ich im März 1963 mein Abitur ablegte.

Ich studierte in Münster und Tübingen Medizin und beendete mein Studium am 5. 8. 1969 mit dem Staatsexamen.